Charakterisierung maligner Tumoren mit der Computer-Tomographie

von

Wolf-Dieter Schoppe

Diss
Düsseldorf

~~1981~~
1982

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf, Klinik A
(Direktor: Prof.Dr.med. W. Schneider)

Charakterisierung maligner, extrakranieller Tumoren durch die Erfassung der Pharmakokinetik von nierengängigen, jodhaltigen Kontrastmitteln mit der Computer-Tomographie

HABILITATIONSSCHRIFT

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach
INNERE MEDIZIN
vorgelegt
von

Wolf-Dieter Schoppe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535703_0021

Seite

I. Einleitung 5

II. Methode der dynamischen Computer-Tomographie 8

A. Allgemeine Grundlagen der Computer-Tomographie 8

B. Grundlagen der dynamischen Computer-Tomographie 9

C. Anwendung von Röntgen-Kontrastmitteln für die dynamische Computer-Tomographie 11

1. Pharmakologie nierengängiger Röntgen-Kontrastmittel 12

2. Applikationsformen nierengängiger Röntgen-Kontrastmittel 14

3. Dosierung nierengängiger Röntgen-Kontrastmittel 18

D. Pharmakokinetik nierengängiger Röntgen-Kontrastmittel 22

1. Allgemeine Grundlagen der Pharmakokinetik 22

a. Ein-Kompartiment-Modell 23

b. Zwei-Kompartiment-Modell 24

2. Das offene Zwei-Kompartiment-Modell
- Anwendung bei nierengängigen Röntgen-Kontrastmitteln 25

3. Mathematische Grundlagen des offenen Zwei-Kompartiment-Modells 26

4. Methoden zur Schätzung der Parameter pharmakokinetischer Gleichungen 30

E. Schlußfolgerungen 31

III. Anwendung der dynamischen Computer-Tomographie 33

A. Tierexperimentelle Untersuchungen 33

1. Voraussetzungen für tierexperimentelle Untersuchungen 34

2. Versuchsanordnung 36

3. Versuchsablauf 37

4. Auswertung der Daten 38

B. Klinische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung maligner Tumoren 39

1. Definition des Patienten-Kollektivs 40

2. Untersuchungsablauf 41

a. Gruppe 1 - Scanfolge unregelmäßig (Dauer 20-30 min) 42

b. Gruppe 2 - Scanfolge alle 30 sec (Dauer 10 min) 42

c. Gruppe 3 - Scanfolge alle 15 sec (Dauer 10 min) 43

3. Auswertung der Daten 44

IV. Ergebnisse 46

A. Tierexperimentelle Untersuchungen 46

B. Klinische Untersuchungen 49

1. Gruppe 1 - Scanfolge unregelmäßig 49

2. Gruppe 2 - Scanfolge alle 30 sec 55

3. Gruppe 3 - Scanfolge alle 15 sec 57

C. Auswertung der Dichte/Zeitprofile unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten 57

1. Tierexperimentelle Untersuchungen 57

a. Gefäße 58

b. Interstitieller Raum 58

c. Gewebe 59

d. Leberzelle 61

e. Leberparenchym 61

2. Klinische Untersuchungen 65

a. Gefäße 66

b. Leber 66

c. Tumoren 67

d. Pharmakokinetische Parameter 76

e. Zeit/Scanfrequenz 79

f. Dichtemaximum 82

V. Diskussion 86

A. Pharmakokinetische Auswertung von dynamischen computer-tomographischen Untersuchungen 86

B. Charakterisierung maligner Tumoren 91

C. Indikation zur dynamischen Computer-Tomographie 97

D. Strahlenbelastung computer-tomographischer Untersuchungen 98

E. Schlußfolgerungen 108

VI. Perspektiven der dynamischen Computer-Tomographie in der Onkologie 111

VII. Zusammenfassung 113

VIII. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen 115

IX. Verzeichnis der Gleichungen 117

X. Literaturverzeichnis 118

XI. Danksagungen 133

I. Einleitung

Die transversale Tomographie als Röntgen-Untersuchungsverfahren geht auf eine Idee von H. VIETEN zurück, der die methodischen Voraussetzungen 1936 in einer Patentschrift niedergelegt hatte. Mit dieser Technik sollte eine Möglichkeit gegeben werden, Querschnittsbilder des Körpers herzustellen, um einzelne Organe sowie ihre Lagebeziehung besser erkennen zu können. Wie alle konventionellen Röntgenschicht-Verfahren führte auch die transversale Tomographie nicht zu verwischungsfreien Bildern. Aus diesem Grund hat sie sich in der medizinischen Diagnostik nicht durchsetzen können. Die eigenen Erfahrungen in der täglichen neurologischen Diagnostik veranlaßten W.H. OLDENDORF, 1961 ein nicht invasives Verfahren vorzustellen, welches eine verwischungsfreie, zweidimensionale Darstellung von Gehirnstrukturen ermöglichen sollte. Durch Rotation einer Röntgenröhre/Detektorkombination um ein im transversalen Strahlengang liegendes Objekt sollten solche verwischungsfreien Bilder hergestellt werden.

HOUNSFIELD und CORMACK haben dann erneut das Prinzip der transversalen Tomographie unabhängig voneinander aufgegriffen. In Verbindung mit der in der Zwischenzeit verfügbaren Computer- und Detektortechnologie entstand daraus die "Computerized Axial Tomography" (CAT), deren Vorzug es unter anderem war, verwischungsfreie Körperquerschnittsbilder zu liefern.

Der kurze Zeitraum zwischen der Inbetriebnahme des ersten

Computer-Tomographie-Gerätes im Jahre 1971 und der Verleihung des Nobelpreises an G.N. HOUNSFIELD und A.M. CORMACK im Jahre 1979 zeigt nicht nur die rasante technische Entwicklung dieser Innovation, sondern auch ihre fundamentale Bedeutung in der medizinisch-klinischen Diagnostik. Die Computer-Tomographie in ihrer heutigen Form ist denjenigen, die mit der Methode und ihren Grenzen vertraut sind, eine nicht mehr wegzudenkende Hilfe in der Diagnostik sämtlicher Körperregionen.

Besonders in der Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle maligner Erkrankungen stellt die Computer-Tomographie eine nichtinvasive Untersuchungsmethode mit hoher Aussagekraft dar. Durch Modifikationen der Untersuchungstechnik wurden die diagnostischen Möglichkeiten verbessert. So hat die von ALFIDI 1976 empfohlene intravenöse Anwendung von nierengängigen Kontrastmitteln eine bessere Differenzierung unterschiedlicher Organstrukturen ermöglicht. Die grundlegenden tierexperimentellen Arbeiten von DEAN et al. (1977, 1978, 1980) und KORMANO et al. (1976, 1979) über die Pharmakokinetik von nierengängigen, jodhaltigen Kontrastmitteln unter besonderer Berücksichtigung der Computer-Tomographie sowie die mittlerweile verfügbaren schnellen CT-Geräte mit Untersuchungszeiten von weniger als 5 Sekunden und Interscanzeiten von 5-10 Sekunden schufen die Voraussetzungen für die Erfassung zeitabhängiger Dichteverläufe (dynamische Computer-Tomographie). Dieses Anwendungsverfahren erlaubt es, nach Injektion den zeitlichen Verlauf von Röntgen-Kontrastmitteln in Körper- bzw. Organgebieten über die Messung der Dichtewerte zu

verfolgen. Aufgrund von klinischen Beobachtungen lassen maligne Leberläsionen nach Kontrastmittel-Injektion im Vergleich zu normalem Lebergewebe grundsätzlich einen verzögerten Dichteanstieg der Metastasen oder Primärtumoren (TSCHAKERT 1980) bei fehlender Kontrastierung der Cysten und initial starker dem normalen Lebergewebe entsprechender Kontrastanhebung der benignen Lebertumoren (z.B. Adenome) erkennen. Dieses Verhalten fand sich auch bei extrahepatisch gelegenen Malignomen. Es war daher naheliegend, mit Hilfe einer Sequenzfolge die zeitliche Passage von nierengängigen, jodhaltigen Kontrastmitteln auch in Tumoren computertomographisch zu untersuchen und sie den Dichte/Zeitprofilen von Gefäßen und parenchymatösen Organen (Leber, Milz) gegenüberzustellen. Dazu mußten in der vorliegenden Arbeit zunächst tierexperimentell die methodischen Voraussetzungen für dynamische CT-Untersuchungen und entsprechende, auf pharmakokinetischen Modellen basierende Auswerteverfahren erarbeitet werden, um eine Übertragung dieses Untersuchungsverfahrens für die klinische Diagnostik zu rechtfertigen. Im klinischen Teil wurden die tierexperimentell gewonnenen Erfahrungen auf ihre Praktikabilität überprüft, Modifikationen der Methode vorgenommen und durch Untersuchungen von Patienten mit malignen Tumoren ergänzt.

II. Methode der dynamischen Computer-Tomographie

A. Allgemeine Grundlagen der Computer-Tomographie

Die Computer-Tomographie (CT) ist ein Röntgentransversalschichtverfahren, das sich von den bekannten Röntgenschichtaufnahmeverfahren im Bildaufbau wesentlich unterscheidet. Mit Hilfe einer Datenverarbeitungsanlage werden zahlreiche Schwächungswerte eines Körperquerschnittes entsprechend ihrer räumlichen Zuordnung in einem Rasterbild dargestellt. Die Computer-Tomographie vermeidet den Überlagerungs- und Verwischungseffekt der klassischen Röntgenschichtaufnahmeverfahren und bietet nicht nur eine bisher nicht erreichte kontrastreiche Weichteilauflösung, sondern liefert darüberhinaus wegen der digitalen Bildspeicherung direkt quantitativ auswertbare Aufnahmen. Letzteres ist dadurch möglich, daß aufgrund der Methode jeder Punkt eines durchstrahlten Objektes (Körperquerschnitt) durch einen Schwächungswert oder Absorptionskoeffizienten gekennzeichnet ist.

Diese Absortionskoeffizienten sind als Dichtewerte einer nach HOUNSFIELD benannten Skala linear zugeordnet, wobei der Referenzwert von Null Hounsfield-Einheiten (HE) auf den Absorptionskoeffizienten von Wasser bezogen ist. Dem Wert von -1000 HE entspricht Luft und dem Wert von +1000 HE werden Knochen und Materialien mit höherer Dichte (z.B. Metall) zugeordnet.

Die mathematischen Beziehungen von Absorptionswerten und CT-Werten (Dichtewerte) sind folgendermaßen festgelegt:

$$\text{CT-Nummer (Dichtewert)} = K \frac{\mu_p - \mu_w}{\mu_w}$$

K = Vergrößerungskonstante der Skala

μ_p = gesuchter Absorptionswert

μ_w = Absorptionswert von Wasser

(AMBROSE 1973, BROOKS et al. 1975, HOUNSFIELD 1973, 1976, PETERSILKA 1977, PFEILER 1980)

B. Grundlagen der dynamischen Computer-Tomographie

1976 hat ALFIDI die intravenöse Anwendung von nierengängigen, jodhaltigen Kontrastmitteln in der Computer-Tomographie empfohlen. Mit Hilfe der durch die Jodanreicherung in Geweben bedingten Erhöhung der Absorption von Röntgenstrahlen kommt es zu einer Anhebung der Dichtewerte. Diese Dichteänderung erfolgt in Geweben sehr unterschiedlich und ermöglicht somit eine bessere Differenzierung von Organstrukturen selbst sowie eine Abgrenzung dieser von Gefäßen. Die technische Weiterentwicklung der CT-Geräte von den Translations/Rotations-Scannern mit Untersuchungszeiten von 5 Minuten pro Bild zu den modernen Fächerstrahl/Rotationsgeräten mit Scanzeiten von weniger als 5 Sekunden pro Bild war eine Grundvoraussetzung, zeitlich begrenzte Dichteänderung erfassen zu können. Die dynamische Computer-Tomographie ermöglicht die Registrierung

zeitabhängiger Dichteverläufe in einem gewählten Körperquerschnitt nach Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels. Der Vorzug der Computer-Tomographie gegenüber konventionellen Röntgenverfahren besteht in einer reproduzierbaren Quantifizierung kontrastmittelbedingter Absorptionsänderungen, die sich als sogenannte Dichtewerte einer Skala zuordnen lassen. Dieses Grundprinzip erlaubt es, eine direkte Korrelation zwischen der Menge eines sich anreichernden Kontrastmittels (z.B. Jod) und dem Grad der Absorption von Röntgenquanten (Absorptionskoeffizient = Dichtewert in Hounsfield-Einheiten) herzustellen.

Eine lineare Abhängigkeit der Dichteänderung von der Jodkonzentration wurde von KIRSCHNER et al. (1977) für verschiedene nierengängige Kontrastmittel untersucht. Danach entspricht die Dichteänderung um eine HE einer Konzentrationsänderung von 0,037 bis 0,039 mg Jod/ml Verteilungsvolumen. GADO et al. (1975) bestimmten für Methylglucaminiothalamat ein Umrechnungsverhältnis von 0,041 $\pm$ 0,0031 mg Jod/ml H_2O pro Dichteänderung um eine HE. Die voneinander abweichenden Umrechnungsfaktoren sind auf Unterschiede in der Molekularstruktur der einzelnen Kontrastmittel, dem Jodgehalt pro ml Kontrastmittel, dem für die Verdünnungsreihe verwendeten Lösungsmittel und dem für das verwendete CT-Gerät typischen Kenndaten der Röntgenröhre zurückzuführen (GADO et al. 1975, KIRSCHNER et al. 1977, HÜBENER et al. 1978, DEAN et al. 1980, WEGENER et al. 1980). Die von diesen Untersuchern festgestellte Line-

arität von Jodkonzentration und Dichtewert ermöglicht computer-tomographisch eine reproduzierbare Quantifizierung der das Ausmaß der Dichteänderung verursachenden Jodmenge. Dieses lineare Verhalten bietet die Möglichkeit, zeitabhängige Änderungen in der Jodkonzentration über die Dichtewerte zu erfassen. Es kann somit davon ausgegangen werden, daß der Verlauf von computertomographisch gemessenen Dichte/Zeitprofilen repräsentativ ist für zeitabhängige Konzentrationsänderungen von Jod in Geweben oder Gefäßen. Damit ermöglicht die Computer-Tomographie auf einfache Weise einen Einblick in dynamische Abläufe von Röntgen-Kontrastmitteln, deren pharmakokinetisches Verhalten von ihren pharmakologischen Eigenschaften bestimmt wird.

C. Anwendung von Röntgen-Kontrastmitteln für die dynamische Computer-Tomographie

Von den beiden in der Röntgenologie zur Verfügung stehenden intravenös applizierbaren Kontrastmittelarten (gallengängige bzw. nierengängige Kontrastmittel) werden für die dynamische Computer-Tomographie nur die nierengängigen Kontrastmittel verwendet, da wegen ihrer guten Verträglichkeit Mengen bis zu 82 g Jod als Bolus injiziert werden können (ALFIDI et al. 1976, DEAN et al. 1977, HÜBENER et al. 1978, KORMANO et al. 1979, FUCHS et al. 1979, HAYMAN et al. 1979, GALANSKI et al. 1980). Gallengängige Kontrastmittel haben sich in der Computer-Tomographie lediglich zur Kontrastie-

rung der Gallenwege bewährt (HÜBENER et al. 1978, FUCHS et al. 1979).

1. Pharmakologie nierengängiger Röntgen-Kontrastmittel

Nach rascher Injektion tritt eine Verteilung im intravaskulären Volumen (= Plasmaverteilungsraum) auf. Eine intrazelluläre Aufnahme in die korpuskulären Blutbestandteile ist nicht nachweisbar (PHELPS et al. 1973, LAGEMANN et al. 1975, NEWHOUSE et al. 1977). Ferner kommt es zu einer dem Konzentrationsgradienten entsprechend raschen Diffusion vom intravaskuläre in das interstitielle Flüssigkeitskompartiment (Abb. 1).

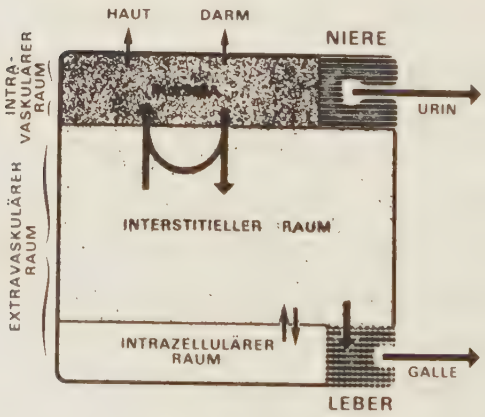


Abb. 1: Ausscheidungswege und Verteilung intravenös injizierter nierengängiger Röntgen-Kontrastmittel im Organismus.
(nach W.A. FUCHS et al.-Radiologe 19: 90-93 1979)

Eine intrazelluläre Aufnahme ist für intakte Zellmembranen - mit Ausnahme der Leberzelle - bisher nicht eindeutig belegt (LAGEMANN et al. 1975, 1976). Lediglich für myokardiale Gewebsnekrosen nach Herzinfarkt mit entsprechender Zellmembranschädigung wurde Kontrastmittel intrazellulär nachgewiesen (NEWELL et al. 1980). LAGEMANN et al. (1976) und OWMAN et al. (1977) konnten im Hundeexperiment eine minimale biliäre Ausscheidung nierengängiger Kontrastmittel von weniger als 1 % nachweisen. Sie setzt unmittelbar nach Injektionsende ein und erreicht nach 6 Stunden ihre maximale Ausscheidung (LAGEMANN et al. 1976). Ratten erreichen eine wesentlich höhere biliäre Exkretion von 16 % (BARKE et al. 1963). Diese hohen Werte sind als spezies-spezifisch zu werten (PREUSS et al. 1970). BECKER et al. (1968) fanden beim Menschen eine hepatogene Elimination von 1 % und DENNEBERG et al. (1966) berichten über eine biliäre Kontrastmittelausscheidung von 0,2 % der applizierten Dosis innerhalb von 24 Stunden. Die biliäre Ausscheidung ist eine Sekretionsleistung der Leberzelle und damit vom Grad der Eiweißbindung der Kontrastmittel abhängig. Nierengängige Kontrastmittel besitzen eine geringe Albuminbindung von 3 bis 10 % (SPECK et al. 1977), die für die hepatozelluläre Aufnahme verantwortlich zu machen sein dürfte, zumal tierexperimentell (Ratten) nierengängige Kontrastmittel mit unterschiedlicher Eiweißbindung divergierende Elimina-

tionsprofile aufweisen (KORMANO et al. 1979). Für die Frühphase pharmakologischer Abläufe dürften diese Vorgänge sowie die Kontrastmittelausscheidung über die Haut und den Darm eine zu vernachlässigende Rolle spielen (LAGEMANN et al. 1975, 1976, DEAN et al. 1977, 1980, ONO et al. 1980).

Der wichtigste Exkretionsweg besteht in der renalen Elimination (Abb. 1). Unmittelbar nach Injektion kommt es über eine glomeruläre Filtration zur Ausscheidung über die Nieren bei fehlender tubulärer Rückresorption und Sekretion (LAGEMANN et al. 1975, SPECK et al. 1977, DEAN et al. 1977, FUCHS et al. 1979). Die mittlere renale Clearance von Ioglizinat und Ioserinat liegt nach SPECK et al. (1977) bei 63 $\pm$ 23 ml/min. bzw. 71 $\pm$ 32 ml/min. Die dadurch bedingte Veränderung der Plasmakonzentration führt zu einer Rückdiffusion des extravaskulären Kontrastmittels in das intravaskuläre Kompartiment mit nachfolgender renaler Elimination.

2. Applikationsformen nierengängiger Kontrastmittel

Die parenterale Anwendung nierengängiger Kontrastmittel muß unter Berücksichtigung der üblichen absoluten und relativen Kontraindikationen (Kontrastmittelallergie, Schilddrüsenfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung bei Dehydration, schwere Myokardinsuffizienz) erfolgen und wird bei der Computer-Tomographie intravenös durchgeführt als:

- Bolusinjektion
- Infusion

- Kombination von Bolusinjektion und Infusion

In der Vergangenheit wurde die Kontrastmittel-Infusion als Methode der Wahl durchgeführt. Die langen Untersuchungs- und Rekonstruktionszeiten pro Bild sowie die Besonderheiten der Kontrastmittelpharmakologie im Bereich des zentralen Nervensystems (Blut-Hirn-Schranke) haben die Notwendigkeit einer schnellen Kontrastmittelanflutung nicht aufkommen lassen. Als Folge einer gestörten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zeigen Hirntumoren und Entzündungsbezirke eine deutliche Kontrastmittelanreicherung, die bis zu 6 Stunden nach einer Kontrastmittel-Infusion nachgewiesen werden kann (GADO et al. 1975, HANDA et al. 1978, LEWANDER et al. 1978). Die Entwicklung der schnellen CT-Geräte mit Untersuchungszeiten von weniger als 5 Sekunden, die Ausdehnung der Anwendung auf den Ganzkörperbereich sowie neue Untersuchungsverfahren haben die unterschiedlichen Applikationsweisen von Kontrastmitteln erneut zur Diskussion gestellt.

ONO et al. (1980) haben in einem tierexperimentellen Modell an Hunden die Plasmakonzentrationsverläufe der drei intravenösen Injektionsarten (Bolusinjektion, Infusion, Kombination von Bolusinjektion und Infusion) untersucht. Die Bolusinjektion von 50 ml Diatrizoat innerhalb von 50 Sekunden führt - wie auch DEAN et al. (1980) an Kaninchen zeigen konnten (Abb. 2) - in den ersten 3 bis 5 Minuten zu einer signifikant höheren Plasmakonzentration bzw. einem Dichteanstieg als mit einer Infusion

zu erreichen ist. Danach weisen Bolusinjektion und die kombinierte Bolusinjektion plus Infusion einen gleichgerichteten Abfall der Plasmakonzentration bzw. der Dichtewerte auf. Lediglich die Kontrastmittel-Infusion führt bei ONO et al. (1980) zu einer Elimination auf höherem Niveau, als die Bolusinjektion oder die Kombination von Injektion und Infusion. DEAN et al. (1980) konnten dieses in ihrem Kaninchenmodell nicht bestätigen. FUCHS et al. (1979) haben in einer klinischen Studie die Dichteprofile von einer Ioxithalamat-Injektion über 10 Sekunden mit einer Infusion von 1 Minute Dauer verglichen. Während die Bolusinjektion in den ersten 2 bis 7 Minuten zu einer deutlichen Dichteanhebung führt, weist die Kontrastmittel-Infusion für den Zeitraum 10 bis 20 Minuten nach Injektion einen höheren Dichteverlauf auf, der denjenigen einer Bolusinjektion nicht wesentlich übertrifft. Der Grund für diesen unterschiedlichen Verlauf der Konzentrations- bzw. Dichteprofile liegt in der Pharmakologie der nierengängigen Kontrastmittel begründet, die bereits während der ersten Kreislaufpassage rasch - entsprechend dem Konzentrationsgradienten - den vaskulären Raum verlassen und in den interstitiellen Raum übertreten. Ein Äquilibrium zwischen interstitiellem und vaskulärem Raum ist bei Hunden in weniger als 10 Minuten (NEWHOUSE et al. 1977, GARDEUR et al. 1980) und in Ratten nach 5 Minuten (KORMANO et al. 1976) eingetreten. Die Bolusinjektion führt - im Gegensatz zur Infusion - initial

zu einer hohen Kontrastdifferenz zwischen vaskulärem und interstitiellem Verteilungsraum (Abb. 2). Dieser initiale Kontrastunterschied läßt sich entsprechend dem zeitlichen Verlauf von Plasmakonzentration bzw. Dichtewerten in der Computer-Tomographie zur Differenzierung unterschiedlicher Gewebestrukturen heranziehen (DEAN et al. 1977, GALANSKI et al. 1980). Weiterhin bietet die dynamische Computer-Tomographie eine Möglichkeit, diese zeitabhängigen Dichteänderungen zu erfassen. Dazu ist die Bolusinjektion des Kontrastmittels, d.h. die Injektion einer ausreichenden Kontrastmittel-Menge in möglichst 30 Sekunden, erforderlich.

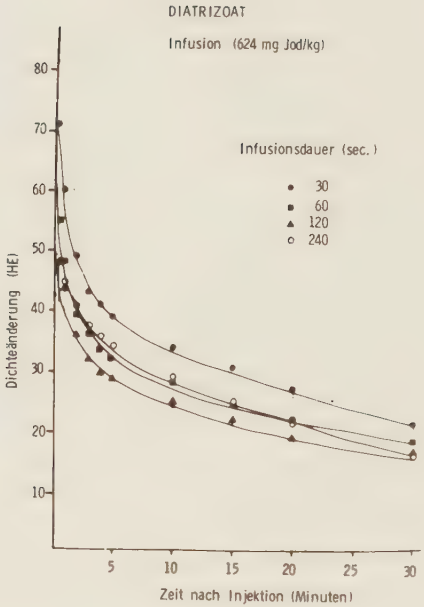


Abb. 2: Einfluß unterschiedlicher Injektionszeiten auf den Verlauf von Dichte/Zeitprofilen (Injektionsdosis: 624 mg Jod/kg).
Die Untersuchung wurde an Kaninchen durchgeführt. (Nach P.B. DEAN et al. Invest. Radiology 15: 158-161 (1980)).

3. Dosierung nierengängiger Kontrastmittel

Die Plasmakonzentrations - bzw. CT-Dichteprofile sind nicht nur abhängig von der Injektionszeit, sondern auch von der injizierten Kontrastmittelmenge. Die für die dynamische Computer-Tomographie

optimalen Kontrastmitteldosen sind durch Untersuchungen von DEAN et al. (1980) belegt. Im tierexperimentellen Modell wurde Kaninchen ein Bolus von 208, 416 und 624 mg Jod/kg Körpergewicht innerhalb von 30 Sekunden injiziert (Abb. 3).

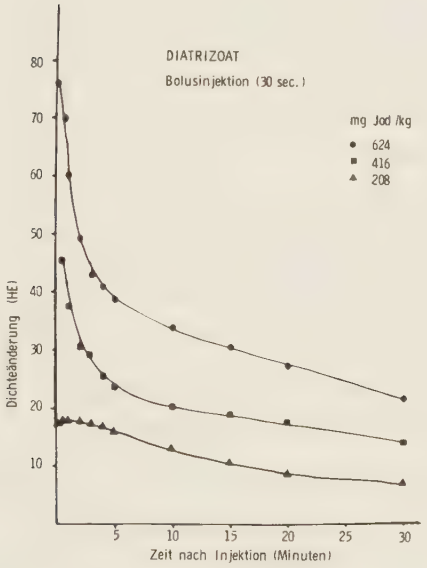


Abb. 3: Einfluß unterschiedlicher Kontrastmittelmengen auf computer-tomographisch erstellte Dichte/Zeitprofile im Tierexperiment (Kaninchen).
(Injektionszeit: 30 Sekunden)
(Nach P.B. DEAN et al. Invest. Radiology 15: 158-161 (1980)).

Der Dichteverlauf in der Leber zeigt für die niedrige Kontrastmittelmenge von 208 mg Jod/kg Körper-

gewicht kein initiales Dichtemaximum. Die Kontrastmitteldosierungen von 416 und 624 mg Jod/kg Körpergewicht zeigen nach initialem Maximumwert einen biexponentiellen Verlauf der Dicht/Zeitkurven, wie er auch nach Kontrastmittelinjektion für Plasmakonzentrationsverläufe von Jod sowohl tierexperimentell (NEWHOUSE et al. 1977, GARDEUR et al. 1980, DEAN et al. 1980, ONO et al. 1980) als auch im humanen Bereich (SPECK et al. 1977, FUCHS et al. 1977, GALANSKI et al. 1980, GARDEUR et al. 1980) typischerweise gefunden wird. Für den klinischen Anwendungsbereich ergeben sich daraus Dosisempfehlungen von 0,2 bis 0,6 g Jod/kg Körpergewicht (DAVIS et al. 1979, FUCHS et al. 1979, GALANSKI et al. 1980, JENSEN et al. 1980), wobei Kontrastmittelmengen von 0,2 bis 0,4 g Jod/kg Körpergewicht als Minimalforderung anzusehen sind (GALANSKI et al. 1980) und 0,4 bis 0,5 g Jod/kg Körpergewicht analog den tierexperimentellen Daten von DEAN et al. (1980) als optimale Kontrastmitteldosis für die dynamische Computer-Tomographie gelten dürfen. Die Injektion einer Kontrastmittelgesamtmenge über 30 bis 40 g Jod hinaus wurde in der Vergangenheit wegen der Volumenbelastung des Kreislaufs sowie der Induktion einer möglichen Nierenfunktionsstörung nur ausnahmsweise durchgeführt (DAVIS et al. 1979, JENSEN et al. 1980). DOUST et al. (1972), DAVIS et al. (1979) und HAYMAN et al. (1979) haben sowohl bei konventionellen Röntgenuntersuchungen wie auch in der Computer-Tomographie unter Berücksichtigung der

üblichen Kontraindikationen Kontrastmittelmengen bis zu 280 ml und Joddosen bis zu 82 g pro Untersuchung injiziert, ohne daß eine wesentliche Erhöhung der Nebenwirkungen beobachtet werden konnte. Ferner führte die Bolusinjektion des gesamten Kontrastmittels innerhalb von 10 Sekunden verglichen mit einer Infusion über 2 Minuten zu keiner Erhöhung der lokalen oder systemischen Nebenreaktionen (JENSEN et al. 1980).

D. Pharmakokinetik nierengängiger Röntgen-Kontrastmittel

1. Allgemeine Grundlagen der Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt Konzentrationsänderungen von Pharmaka im Organismus. Die Konzentrationsabläufe sind zeitabhängig und werden durch Menge, Applikationsart und Häufigkeit des zu verabreichenden Pharmakons sowie durch dessen Resorption, Verteilung im Organismus, Metabolismus und Elimination beeinflußt. Die pharmakokinetische Analyse reduziert diese multifaktoriellen Abläufe auf wenige, den Verlauf entscheidend beeinflussende Schritte mit dem Ziel, diese Vorgänge in einem mathematisch praktikablen Modell zu erfassen (GLADTKE et al. 1973, GREENBLATT et al. 1975, DENGLER 1978). Für eine konkrete Fragestellung liegen die Schwierigkeiten beim Aufstellen solcher Modelle zunächst in der Auswahl der relevanten Variablen und Kompartimente. Diese Aufgabe kann nur in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern anderer Fachgebiete erfolgen.

Das sich aufgrund der theoretischen Möglichkeiten ergebende Modell ist im allgemeinen zu kompliziert, um auf mathematischem Wege allein zu verwertbaren Aussagen zu kommen. Es gilt also, das aufgestellte Modell ohne wesentliche Einschränkung der Aussage sinnvoll zu vereinfachen. Dabei ist die Kenntnis der in die Gleichungen eingehenden Parameter und Reaktionskonstanten notwendig. Da für letztere keine direkten Messwerte vorliegen und/oder Messungen

nicht durchgeführt werden können, gestaltet sich eine solche Vereinfachung oft sehr schwierig.

Im folgenden werden zwei Modelle angenommen, die den pharmakokinetischen Vorgängen grob vereinfacht gerecht werden.

a. Ein-Kompartiment-Modell

Das Ein-Kompartiment-Modell beschreibt auf einfachste Weise pharmakokinetische Abläufe. Hierbei werden eine konstante und gleichmässige Verteilung des Pharmakons in den Flüssigkeitsräumen und Geweben des Organismus vorausgesetzt, der als einheitliches Kompartiment angesehen wird. Die tatsächlich ablaufenden Vorgänge sind komplexer, da nicht berücksichtigt wird, daß am Diffusionsprozess unterschiedliche Kompartimente teilnehmen. Kompartimente sind fiktive Räume des Organismus, die nicht durch anatomische oder molekularbiologische Strukturen definiert sein müssen (GREENBLATT et al. 1975, DENGLER 1978). Das Ein-Kompartiment-Modell wurde bevorzugt für die Kinetik von Sulfonamiden und Antibiotika angewendet, da der Körper als einheitliches Kompartiment angesehen wurde (DENGLER 1978). Für viele Substanzen ist das Ein-Kompartiment-Modell jedoch unzureichend, da die komplexen Abläufe im Organismus nur unzureichend erfasst werden (GREENBLATT et al. 1975, DENGLER 1978).

b. Zwei-Kompartiment-Modell

Das offene Zwei-Kompartiment-Modell geht von der Voraussetzung aus, daß bei pharmakokinetischen Abläufen ein Organismus in ein kleines zentrales Kompartiment und ein größeres peripheres Kompartiment unterteilt werden kann (Abb. 4).

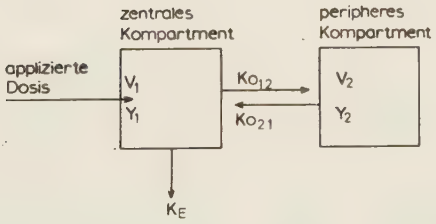
Diese beiden Kompartimente entsprechen nicht unbedingt anatomischen oder molekularbiologischen Strukturen des Organismus. Grundlage für diese theoretische Einteilung bildete die auf Experimenten basierende Beobachtung, daß applizierte Pharmaka eine zeitlich unterschiedliche Verteilung in Flüssigkeits- und Gewebsräumen eines Organismus aufweisen.

Für eine Vielzahl von Medikamenten repräsentiert das zentrale Kompartiment den Blut- bzw. Plasmaverteilungsraum, evtl. zusammen mit dem interstitiellen Flüssigkeitsraum gut durchbluteter Organe, z.B. Leber, Herz, Lunge, Nieren und endokrine Organe. Verteilung und Konzentrationsausgleich erfolgen in diesem Kompartiment in der Regel innerhalb weniger Minuten. Das periphere Kompartiment besteht aus weniger gut durchbluteten Strukturen mit verzögerter Anflutung, z.B. Fett, Muskulatur, Haut. Die Geschwindigkeit der kinetischen Abläufe nach diesem Modell hängt von den Eigenschaften des Pharmakons, dem Konzentrationsgefälle und der Blutzirkulation ab (GLADTKE et al. 1973, GREENBLATT et al. 1975, DENGLER 1978). Die Elimination - renal oder hepatogen - führt durch Konzentrationsabfall im zentralen Kompartiment zu einer Umkehr der Substanzbewegung

aus dem peripheren zurück in das zentrale Kompartiment (Abb. 4).

2. Das offene Zwei-Kompartiment-Modell - Anwendung bei nierengängigen Röntgen-Kontrastmitteln

Nierengängige, jodhaltige Kontrastmittel zeigen aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes von 600 bis 1500 nach Injektion in das Gefäßsystem eine freie Diffusion entsprechend dem Konzentrationsgradienten vom vaskulären in den interstitiellen Raum (Abb. 4). Bedingt durch die pharmakologischen Eigenschaften und die niedrige Albuminbindung handelt es sich um dosisabhängige Reaktionen erster Ordnung.



V_1 — Verteilungsvolumen im zentralen Kompartment
V_2 — Verteilungsvolumen im peripheren Kompartment
Y_1 — Substanzkonzentration im zentralen Kompartment
Y_2 — Substanzkonzentration im peripheren Kompartment
Ko_{12} - Diffusionskonstante zentrales → peripheres Kompartment
Ko_{21} - Diffusionskonstante peripheres → zentrales Kompartment
K_E — Eliminationskonstante aus dem zentralen Kompartment

Abb. 4: Schematische Darstellung des offenen Zwei-Kompartiment-Modells

Da eine intrazelluläre Aufnahme nicht besteht und die Elimination überwiegend renal erfolgt, kann das zentrale Kompartiment dem vaskulären Verteilungsraum und das periphere Kompartiment dem extravaskulären Raum zugeordnet werden (Abb. 4). Ferner sind - bedingt durch die lineare Korrelation von Jodkonzentration und computer-tomographisch gemessenen Dichtewerten - letztere repräsentativ für die nach Kontrastmittelinjektion ablaufenden Konzentrationsänderungen für Jod in Gefäßen und Geweben. Diese Voraussetzungen erlauben es, das offene Zwei-Kompartiment-Modell zur Erfassung zeitabhängiger, computer-tomographisch gemessener Dichteänderungen nach Kontrastmittelinjektion anzuwenden.

3. Mathematische Grundlagen des offenen Zwei-Kompartiment-Modells

Unter der Voraussetzung, daß die Ausgleichsprozesse des Pharmakons zwischen den Kompartimenten wie Reaktionen erster Ordnung ablaufen, d.h. die Diffusionsgeschwindigkeit direkt proportional dem Konzentrationsgradienten und damit dosisabhängig ist, lassen sich zwei linear gekoppelte Differentialgleichungen erster Ordnung in der Zeit aufstellen (G_1, G_2). Dabei bleiben nicht lineare Effekte wie die Protein- und Gewebebindungen unberücksichtigt (GREENBLATT et al. 1975, RICHTER et al. 1980).

(G_1) $$\frac{dY_1}{dt} = -(Ko_{12} + K_E)\ Y_1 + Ko_{21}\ Y_2$$

(G_2) $$\frac{dY_2}{dt} = -\ Ko_{21}\ Y_2 + Ko_{21}\ Y_1$$

Wird ein Pharmakon als Bolus innerhalb weniger Sekunden in das zentrale Kompartiment injiziert und kommt es zusätzlich zu einer umgehenden Verteilung in diesem Kompartiment, ergibt sich für den Zeitpunkt t_0 eine Konzentration im peripheren Kompartiment von $Y_2 = 0$ und eine Konzentration von Y_1 im zentralen Kompartiment:

(G_3) $$Y_1 = \frac{D}{V_1}$$

D = injizierte Dosis

V_1 = Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment

Nach GLADTKE et al. (1973), GREENBLATT et al. (1975) führt die Lösung der Gleichungen G_1 bis G_3 zu:

(G_4) $$Y_1 = Ae^{-K_1 t} + Be^{-K_2 t}$$

Die Eliminationskonstanten K_1 und K_2 sind definiert als:

G_5) $$K_1 = \frac{1}{2} (Ko_{12} + Ko_{21} + K_E) + \frac{1}{2} \sqrt{(Ko_{12} + Ko_{21} + K_E)^2 - 4\, Ko_{21}\, K_E}$$

G_6) $$K_2 = \frac{1}{2} (Ko_{12} + Ko_{21} + K_E) - \frac{1}{2} \sqrt{(Ko_{12} + Ko_{21} + K_E)^2 - 4\, Ko_{21}\, K_E}$$

A, B und K_1, K_2 sind Konstanten der Exponentialgleichung.

Die Parameter A, B, K_1 und K_2 lassen sich aus den vorgegebenen Daten Y und t schätzen. Wird die Konzentration (= Dichtewert) Y semilogarithmisch gegen die Zeit t graphisch aufgetragen (Abb. 5), ergibt sich ein biexponentieller Verlauf mit zwei linearen Konstanten. K_1 repräsentiert die schnelle Verteilungsphase (= Diffusion vom zentralen in das periphere Kompartiment) und K_2 die langsame Eliminationsphase (= Diffusionsausgleich zwischen dem peripheren und dem zentralen Kompartiment).

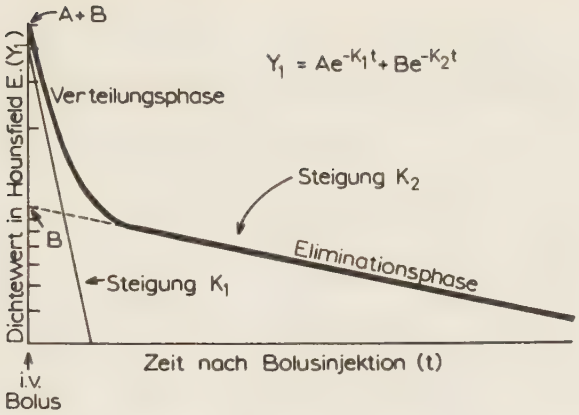


Abb. 5: Semilogarithmische Darstellung eines biexponentiellen Verlaufs in der Pharmakokinetik. Die Definition der Symbole sind in Abb. 4 und in den Gleichungen G_4, G_5 und G_6 erläutert.

Mit Hilfe der Parameter A, B, K_1 und K_2 lassen sich nach GREENBLATT et al. (1975) und RICHTER et al. (1980) folgende Größen errechnen:

a. Halbwertszeit

$$t_{1/2}\ (K_1) = \frac{\ln 2}{K_1}$$

(für die schnelle Verteilungsphase)

$$t_{1/2}\ (K_2) = \frac{\ln 2}{K_2}$$

(für die langsame Eliminationsphase)

b. Diffusionskonstante

$$Ko_{12} = \frac{AB}{(A + B)^2} \frac{(K_1 - K_2)^2}{Ko_{21}}$$

c. Verteilungsvolumen

$$V_1 = \frac{D}{A + B}$$

d. Eliminationskonstante des zentralen Kompartiments

$$K_E = \frac{A + B}{\frac{A}{K_1} + \frac{B}{K_2}}$$

4. Methoden zur Schätzung der Parameter pharmakokinetischer Gleichungen

Die Schätzung der Parameter erfolgt nach der Methode der kleinsten Quadrate. Dazu wird das Unterprogramm "Non-linear-regression" des Programm-Paketes BMDP (Biomedical Computer Programs) verwendet, das einen gedämpften Gauß-Newton Algorithmus enthält (DENGLER 1978, RICHTER et al. 1980). Bei der Anpassung an eine Summe von zwei Exponentialfunktionen ergeben sich in der Regel keine Schwierigkeiten. Sollen

die zeitabhängigen Daten der Dichte/Zeitprofile durch mehr als zwei Exponentialfunktionen angepaßt werden, müssen wegen möglicher Konvergenzprobleme bei schlechten Startwerten diese durch graphische Methoden ermittelt werden (RICHTER, O. - 1980, persönliche Mitteilung).

Mit Hilfe der geschätzten Parameter lassen sich die individuellen Kurvenverläufe charakterisieren. Weiterhin können zusätzliche Größen wie Halbwertszeit, Verteilungsvolumen, Eliminationskonstante und Diffusionskonstante berechnet werden.

E. Schlußfolgerungen

1. Die Computer-Tomographie ermöglicht eine reproduzierbare Quantifizierung der Jodkonzentrationsänderung in Geweben und/oder Gefäßen über die Messung der Dichtewerte aufgrund ihrer linearen Abhängigkeit.

2. Die dynamische Computer-Tomographie registriert zeitabhängige Dichteverläufe in einem gewählten Körperquerschnitt oder einer Teilregion eines Körperquerschnittes.

3. Voraussetzung für die dynamische Computer-Tomographie ist die Bolusinjektion eines nierengängigen Röntgen-Kontrastmittels.

4. Die Injektion von 0,4 bis 0,5 g Jod/kg Körpergewicht kann als optimale Kontrastmittelmenge angesehen werden, die bei einer Injektionszeit von 30 Sekunden zu einer initial hohen Kontrastdifferenz zwischen vaskulärem und interstitiellem Verteilungsraum mit biexponentiellem Abfall der Plasmajodkonzentration und damit der Dichte/Zeitkurven führt.

5. Pharmakologie und Pharmakokinetik der nierengängigen, jodhaltigen Kontrastmittel erlauben die Anwendung des offenen Zwei-Kompartiment-Modells.

6. Das offene Zwei-Kompartiment-Modell stellt eine einfache Methode dar, die mit Hilfe der dynamischen Computer-Tomographie erstellten Dichte/Zeitprofile in Anlehnung an die pharmakokinetischen Abläufe der nierengängigen Röntgen-Kontrastmittel im Organismus praktikabel anzupassen.

7. Unter der Voraussetzung einer starken Vereinfachung lassen sich bei dem zugrundegelegten Modell mit Hilfe numerischer Verfahren die mathematischen Gleichungen lösen sowie die erforderlichen Parameter schätzen.

8. Die erfaßten Parameter erlauben die Berechnung wichtiger Größen in der Pharmakokinetik.

III. Anwendung der dynamischen Computer-Tomographie

A. Tierexperimentelle Untersuchungen

Die bisher veröffentlichten tierexperimentellen Untersuchungen wurden entweder mit computer-tomographischen Geräten der 2. Generation (Translation-Rotation) durchgeführt (DEAN, KORMANO, YOUNG, VIOLANTE) oder beschränkten sich auf spezifische Fragestellungen des Herzens (HESSEL, LIPTON). Zur Pharmakokinetik von nierengängigen Röntgen-Kontrastmitteln sind systematische computer-tomographische Studien von DEAN und KORMANO sowie Einzelarbeiten von GARDEUR und ONO publiziert worden. Die Einführung der schnellen Fächerstrahl/Rotations-Scanner ermöglichte insbesondere die Erfassung der in der Frühphase nach Kontrastmittel-Injektion ablaufenden Dichteänderungen.

Im Tierexperiment wurde daher die Dynamik von Röntgen-Kontrastmitteln in Gefäßen und einem parenchymatösen Organ untersucht, indem Dichteänderungen innerhalb eines festgelegten Körperquerschnittes über 60 Minuten gemessen wurden.

Dabei sollte den Fragen nachgegangen werden, ob sich

a. nach Bolusinjektion von Kontrastmitteln in Analogie zu den tierexperimentell beschriebenen Plasma-Jod-Konzentrationen computer-tomographisch Dichte/Zeit-profile erstellen lassen und

b. welche Auswerteverfahren zur Charakterisierung solcher Dichte/Zeitprofile angewendet werden können und

c. ob das tierexperimentell erarbeitete Modell auf die klinisch angewandte computer-tomographische Diagnostik über tragen werden kann.

1. Voraussetzungen für tierexperimentelle Untersuchungen

Meßfeldgröße, vorhandene Matrix, Schichtdicke und Strahlendosis beeinflussen die Detailerkennbarkeit (Kontrastauflösung) bei der Computer-Tomographie. Bei den kommerziell erhältlichen CT-Geräten sind obige Faktoren zwangsläufig auf den klinisch-radiologischen Anwendungsbereich zugeschnitten, so daß die Detailerkennbarkeit für tierexperimentelle Untersuchungen unzureichend sein kann. Deshalb ist die Auswahl der Labortiere im Hinblick auf ihre Größe begrenzt und von der Fragestellung abhängig. Ratten und Mäuse sind von DEAN et al. (1977) und SELTZER et al. (1980) zur Untersuchung der Kontrastmittelverteilung in Organen - insbesondere in der Leber - verwendet worden. Wegen der reduzierten Detailerkennbarkeit war jedoch keine Aussage über fokale Veränderungen (z.B. Lebermetastasen) möglich. Dazu wurden größere Tiere wie Kaninchen und Hunde verwendet (HESSEL et al. 1978, YOUNG et al. 1978, SELTZER et al. 1979, DEAN et al. 1980). Bei der Verwendung von Kaninchen lassen sich jedoch keine ausreichend großen Querschnitte von Aorta und Vena cava erzielen, die eine zuverlässige Messung der Dichtewerte über diesen Gefäßen garantiert hätte. Dieses wurde für das geplante Experiment als notwendig erachtet.

Hunde besitzen für CT-Untersuchungen der Abdominalhöhle eine optimale Größe der parenchymatösen Organe und der großen Abdominalgefäße. Weiterhin lassen sich rechter und linker Leberlappen in der Regel gut computer-tomographisch darstellen. Aus diesen Gründen wurden die tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden durchgeführt.

Die ersten CT-Untersuchungen an Hunden zeigten folgende Probleme:

a. Hunde besitzen eine höhere Atemfrequenz als Menschen. Deshalb treten atembedingte Artefaktbildungen von Oberbauchorganen auf, die die Dichtewertmessungen erheblich beeinflussen. Weiter sind CT-Aufnahmen in einem respirationsfreien Intervall - wie beim Menschen durch kooperative Mitarbeit in der Regel garantiert - beim Tier nicht möglich. Dadurch kommt es zu einer atembedingten Änderung der Schichtebene.
b. Bei Hunden ist die Rückenlage eine instabile Position, die zu Bewegungsartefakten führt.
c. Anatomisch liegt der Magen zwischen rechtem und linken Leberlappen. Bei reichlich Flüssigkeit oder Luft im Magenlumen kommt es zu störenden Artefaktbildungen, die besonders durch mitgeteilte Pulsationen des Herzens verstärkt werden.

Die unter a bis c aufgeführten Probleme konnten folgendermaßen gelöst werden:

a. Vollnarkose der Untersuchungstiere
b. Intubation und Respiratorbeatmung, wobei die CT-Aufnahme bei kurzfristig abgeschaltetem Beatmungsgerät und in gleicher Atemlage durchgeführt wurde.
c. CT-Untersuchung in Rechts- oder Linksseitenlage.
d. Einbringen eines Magenschlauches zur Entfernung von Luft und Flüssigkeit aus dem Magen.

Unter Berücksichtigung dieser Punkte wurden insgesamt 10 CT-Untersuchungen an 4 Hunden durchgeführt und ausgewertet.

2. Versuchsanordnung

Vier Hunde unterschiedlicher Rasse mit einem Gewicht von 14 bis 17 kg wurden durch intravenöse Injektion von 300 bis 400 mg Nembutal^{R} über eine periphere Vene tief anästhesiert. Anschließend erfolgte die Kanülierung einer großen Vene im Bereich der Vorderpfote. Die Größe der Venenkanüle gewährleistete eine Injektionsgeschwindigkeit von 4 bis 6 ml eines nierengängigen Kontrastmittels pro Sekunde. Eine tracheale Intubation wurde in üblicher Weise unter Verwendung eines Ballontubus vorgenommen. Weiterhin wurde in Anästhesie und nach Intubation ein Magenschlauch eingeführt. Magenflüssigkeit sowie Luft konnten über den Magenschlauch abgesaugt werden.

Die so vorbereiteten Tiere wurden in Rechts- oder Linksseitenlage in einem Ganzkörper-CT-Scanner Ohio Nuclear - Modell 2010 - untersucht (Abb. 6).

Die Scanparameter waren:

Scanzeit:	2 Sekunden
Spannung:	120 kV
Dosis:	75 mA
Schichtdicke:	10 mm
Größe des Meßfeldes:	25 cm

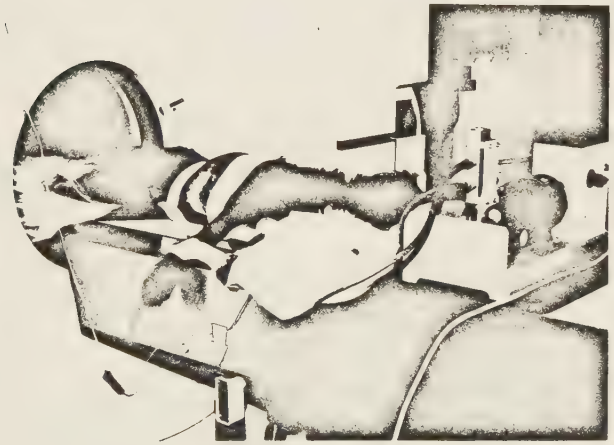


Abb. 6: CT-Untersuchung eines Hundes zur Erstellung von Dichte/Zeitprofilen nach Kontrastmittel-Bolusinjektion. Das Tier wurde über einen Respirator beatmet.

3. Versuchsablauf

Nach orientierender Untersuchung im Oberbauchbereich wurde eine Scanebene festgelegt, in der die großen Abdominalgefäße sowie rechter und linker Leberlappen eindeutig identifiziert werden konnten. Die angren-

zenden Schichten zu dieser Referenzebene mußten die Organe in gleicher Größe und Ausdehnung erkennen lassen, damit gewährleistet war, daß das gemessene Volumen vollständig von homogener Struktur erfaßt war, um Fehlmessungen durch Volumenteileffekte ("partial volume"-Effekte) auszuschließen. Leber und Milz zusammen konnten beim Hund aus anatomischen Gründen nicht in einer Transversalschicht erfaßt werden. Nach dem Leerscan erfolgte die Injektion von 40 ml eines nierengängigen Kontrastmittels (Diatrizoat 60 %) über die liegende Venenkanüle als Bolus innerhalb von 10 Sekunden. Nach Injektionsende wurden CT-Bilder der gleichen Schichtebene in folgender Zeitfolge angefertigt:

10 Sekunden	30 Sekunden	1 Minute
3 Minuten	5 Minuten	7 1/2 Minuten
10 Minuten	15 Minuten	20 Minuten
25 Minuten	30 Minuten	40 Minuten
50 Minuten	60 Minuten	

Im Anschluß daran wurden die Daten gespeichert und auf Transparenzfilme übertragen.

4. Auswertung der Daten

Das Datenmaterial der Magnetbänder wurde "Off Line" über eine unabhängige Auswerteeinheit abgerufen. Zur Auswertung wurde in den Bildquerschnitten der zu untersuchenden Organe (Aorta, Vena cava, rechter und linker Leberlappen) von Hand ein Cursor mit einer Fläche von 0,49 bis 1,20 cm^2 gelegt. Der Rechner ermittelte den mittleren Dichtewert inklusive

der Standardabweichung jeder so markierten Fläche. Es wurde darauf geachtet, daß die Dichtemessung in jedem Bild der Zeitfolge an identischer Stelle erfolgte.

Die Differenz des jeweiligen absoluten Dichtewertes einer Zeitfolge nach Kontrastmittelinjektion und der Dichte vor Kontrastmittelgabe repräsentiert die durch das Kontrastmittel bedingte Dichteerhöhung. Die so ermittelten Differenzen bildeten die Grundlage für die Erstellung der Dichte/Zeitprofile.

B. Klinische Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung maligner Tumoren

Nachdem die tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt haben, daß sich zeitabhängige Dichteänderungen nach Injektion von nierengängigen Röntgenkontrastmitteln mit der Computer-Tomographie erfassen lassen und diese Dichte/Zeitverläufe mit Hilfe mathematischer Gleichungen pharmakokinetischen Modellen angepaßt werden können, wurde die Methode der dynamischen Computer-Tomographie auf ihre klinische Anwendbarkeit in der Diagnostik maligner Tumoren untersucht, um folgende Fragen zu beantworten:

a. Sind dynamische CT-Untersuchungen in der klinischen Diagnostik anwendbar?
b. Gibt es ein Auswerteverfahren für die Dichte/Zeitprofile dynamischer CT-Untersuchungen, das die individu-

ellen Kurvenverläufe berücksichtigt?

c. Lassen sich die Dichte/Zeitprofile durch numerische Parameter erfassen, die den individuellen Kurvenverlauf charakterisieren?

d. Unterscheidet sich Tumorgewebe bei der dynamischen CT-Untersuchung vom Verhalten parenchymatöser Organe und lassen sich diese Unterschiede durch verschiedene pharmakokinetische Modelle erfassen?

e. Besteht eine Beeinflussung der Dichte/Zeitprofile durch die Histologie der Tumoren?

f. Wieviel CT-Schichten sind in welcher Zeitfolge unbedingt notwendig, um maligne Tumoren durch eine dynamische CT-Untersuchung zu charakterisieren?

1. Definition des Patientenkollektivs

Die Auswahl des Kollektivs bei dem eine dynamische anstatt einer routinemäßig angeforderten CT-Untersuchung durchgeführt wurde, wurde auf Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumorerkrankungen beschränkt. Folgende Gründe waren dafür maßgebend:

a. Bei Patienten mit infauster Prognose eines nicht mehr kurablen Malignoms erschien die bei der dynamischen CT-Untersuchung anfallende höhere lokale Strahlenbelastung aus ethischen Gründen vertretbar.

b. Tumorgewebe bieten aufgrund ihrer pathologisch-anatomischen und auch biochemischen Besonderheiten verglichen mit normalen Geweben (z.B. parenchymatösen Organen wie Leber und Milz) eine Möglichkeit, die gewebespezifischen Unterschiede

mit Hilfe der dynamischen Computer-Tomographie zu erfassen. Einen Hinweis auf die Existenz solcher Unterschiede gibt die Beobachtung, daß Lebermetastasen gegenüber dem sie umgebenden Gewebe nach Kontrastmittelinjektion einen verzögerten Dichteanstieg aufweisen (FUCHS et al. 1979, HÜBENER et al. 1979 und 1980, GALANSKI et al. 1980).

2. Untersuchungsablauf

Wenn bei einem Patienten mit einer bekannten malignen Erkrankung bei der diskontinuierlichen Schichtuntersuchung vor der üblichen Kontrastmittelinjektion ein Tumor diagnostiziert wurde, erfolgte eine dynamische Scanfolge nach Injektion von 1,5 bis 2,0 ml Meglumin/Natriumdiatrizoat oder Megluminioglizinat pro kg Körpergewicht innerhalb von 20 bis 30 Sekunden im Bereich des darstellbaren Tumors. Nach der Kontrastmittelinjektion schloß sich eine Schichtung der gleichen Untersuchungsebene zu festgelegten Zeitpunkten an. Die Auswertung der Scanfolge führte - wie bei den Tierexperimenten - zu einer zeitabhängigen Folge von Dichtewerten. Wenn es die anatomischen Gegebenheiten ermöglichten, wurden neben Dichte/Zeitverläufen des Tumors auch diejenigen von Gefäßen (z.B. Aorta, Vena cava) und parenchymatösen Organen (Leber, Milz) erstellt. Während des Untersuchungszeitraums wurde die zeitliche Scanfolge zweimal geändert, so daß sich das Patientengut in drei Gruppen aufteilt:

a. Gruppe 1 - Scanfolge unregelmäßig

(Dauer 20 bis 30 min.)

Diese Gruppe beinhaltet 42 Patienten mit Tumoren unterschiedlicher Lokalisation und Histologie. Bedingt durch die wechselnde topographische Lage der Tumoren mußte die Scanebene entsprechnend variiert werden. Dadurch ergibt sich innerhalb des Gesamtkollektivs folgende Verteilung der einzelnen Gefäße und Organe:

Tumor	n = 42
Aorta	n = 41
Leber	n = 36
Milz	n = 30
Vena cava	n = 19
Niere	n = 11
Muskulatur	n = 10

Das Kontrastmittel - in der Regel 100 ml - wurde innerhalb von 20 bis 30 Sekunden über eine Kubitalvene injiziert. Die sich anschließende CT-Sequenz erfolgte

10 Sekunden, 30 Sekunden,

1, 3, 5, 7 1/2, 10, 15, 20

und gelegentlich auch 25 und 30 Minuten

nach Injektionsende.

b. Gruppe 2 - Scanfolge alle 30 sec

(Dauer 10 min)

Die in Gruppe 1 gewählten Zeitpunkte der Scanfolge ermöglichten in der Initialphase keine

zeitliche Trennung der Dichtemaxima von Aorta, Milz und Leber. Es wurde daher versucht, diese Trennung durch eine Erhöhung der Anzahl der Dichtewerte in der Frühphase nach Kontrastmittelinjektion zu erreichen. Dazu wurde bei 9 Patienten der erste Transversalschnitt 15 Sekunden nach Injektionsbeginn der gleichen Kontrastmittelmenge gestartet. Die nachfolgenden CT-Scans wurden

45, 75, 105, 135, 165,
195, 225, 255, 285, 315

und 615 Sekunden

nach Injektionsbeginn angefertigt.

c. Gruppe 3 - Scanfolge alle 15 sec

(Dauer 10 min)

In dieser Gruppe konnte die gerätetechnische Entwicklung einer Serien-CT-Ausrüstung angewendet werden. Unter standardisierten Bedingungen wurde die Kontrastmittelmenge mittels einer automatischen Injektionsspritze bei einem "flow" von 6 ml pro Sekunde über eine in einer Kubitalvene liegenden, großkalibrigen Kanüle injiziert. Mit einer Scanfrequenz von 4 Bildern pro Minute wurde eine computergesteuerte Bildserie mit folgender Zeiteinteilung über 600 Sekunden angefertigt:

0, 15, 30, 45,
60, 75, 90, 105,
120, 135, 150, 165,
180, 195, 210, 225,

240, 255, 270, 363,

420, 480, 540, 600 Sekunden.

Die Injektion des Kontrastmittels wurde zum Zeitpunkt Null gestartet. Die Kreislaufzeit bedingt eine Verzögerung in der Anfärbung der Oberbauchorgane durch das Kontrastmittel von mehr als 10 Sekunden. Deshalb konnte das erste Bild der Serie als Ausgangswert (Leerwert) verwendet werden. Zusätzlich wurden die Bilder zum Zeitpunkt 15 bis 75 Sekunden rechnerisch in drei Teilbilder zerlegt (Bild-Splitting). Dieses führt in der vaskulären Phase der Kontrastmittelanflutung zu einer Erhöhung der Anzahl der Dichtepunkte.

3. Auswertung der Daten

Das Datenmaterial wurde zur Auswertung entweder von Magnetbändern oder Magnetplatten (floppy disc) abgerufen. In jeder vorliegenden Serie von Körperquerschnitten wurde der Bereich des Tumors mit Hilfe eines Cursors von 0,49 bis 1,20 cm^2 Fläche an jeweils der gleichen Stelle ausgewertet. Die anfallenden Dichtewerte inklusive der Standardabweichung wurden notiert und der Ausgangsdichtewert vor Kontrastmittelinjektion von diesen subtrahiert. Die erhaltene Differenz repräsentierte den durch Jod hervorgerufenen Dichteanstieg und bildete die Grundlage für die Erstellung der Dichte/Zeitprofile. Es wurde bei allen Tumoren darauf geachtet, daß eine Auswertung nicht in einem nekrotischen Teil

des Tumors erfolgte. Auf gleiche Art wurden - falls es die topographische Lage des Tumors zuließ - Aorta, Vena cava, Leber, Milz und teilweise Muskulatur ausgewertet. Die Größe des Cursors richtete sich nach dem Querschnitt des Organs oder Gefäßes. Teilvolumeneffekte ("partial volume"-Effekte) wurden vermieden.

In Gruppe 3 erfolgte die Auswertung automatisch durch den Systemrechner unter Zuhilfenahme eines entsprechenden "Software-Programms". Weiterhin erlaubte es das Auswertesystem, daß die jeweiligen Dichte/Zeitprofile auf dem Monitor eingeblendet sowie die aktuellen Dichtewerte und die Differenz zum Ausgangswert über einen Drucker ausgegeben wurden. Alle Daten der Dichte/Zeitprofile sind der pharmakokinetischen Auswertung zugeführt worden.

IV. Ergebnisse

Die Steigerung der Absorption von Röntgenstrahlen ist der Jodkonzentration in Geweben direkt proportional (GADO et al. 1975, KIRSCHNER et al. 1977, HÜBENER et al. 1978). Nach intravenöser Jodexposition sind Dichteänderungen in Abhängigkeit von der Zeit Ausdruck einer durch Jod bedingten Dichteanhebung in Geweben gegenüber der Ausgangsdichte vor jodhaltiger Kontrastmittelinjektion. Die Differenz der jeweiligen absoluten Dichtewerte einer Zeitfolge nach Kontrastmittelinjektion und der Dichte vor Kontrastmittelgabe repräsentiert die durch das Kontrastmittel bedingte Dichteerhöhung. Die über dem gemessenen Zeitraum aufgetragenen Differenzen der Dichtewerte ergeben die Dichte/Zeitprofile.

A. Tierexperimentelle Untersuchungen

Die dynamische Computer-Tomographie wurde nach der angegebenen Methode zehnmal an Hunden durchgeführt. Die Auswertung der Daten ergab Dichte/Zeitprofile für die Aorta, Vena cava, den rechten und linken Leberlappen sowie die Muskulatur. Mittelwerte und Standardabweichungen der entsprechenden Dichtewerte sind in Tab. 1 aufgelistet. Eine graphische Darstellung der erhaltenen Dichte/Zeitprofile zeigt Abb. 7.

ORGAN		Zeit in Minuten nach Bolusinjektion													
		1/6	1/2	1	3	5	7,5	10	15	20	25	30	40	50	60
Aorta	n:	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	8	8
	m̄:	354,4	158,8	119,0	92,2	72,2	58,6	52,4	45,8	39,8	37,3	30,0	25,2	20,8	18,0
	SD: ±	279,9	81,6	43,7	27,5	22,7	13,7	13,5	15,0	15,4	11,8	13,0	11,8	10,5	9,4
V. cava	n:	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	8	8
	m̄:	242,2	149,0	97,6	77,8	64,8	56,4	50,4	42,6	38,0	36,2	28,7	24,8	20,0	15,3
	SD: ±	102,7	52,3	14,1	10,5	12,4	13,6	10,8	10,5	11,1	7,8	11,6	13,2	12,5	11,5
Leber R	n:	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	8	8
	m̄:	55,6	83,4	69,6	51,6	43,4	38,8	36	33,2	33,0	32,4	32,4	30,5	31,3	31,5
	SD: ±	29,6	19,9	19,1	15,2	13,1	11,8	11,5	10,7	10,8	12,8	10,7	13,3	12,4	10,8
Leber L	n:	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	8	8
	m̄:	52,8	79,2	67,0	47,6	40,2	37,4	33,8	30,8	30,0	32,0	31,8	30,0	30,0	29,5
	SD: ±	28,3	20,3	19,8	16,9	12,5	10,2	9,9	10,3	11,9	9,6	8,0	10,9	10,7	10,0
Muskulatur	n:	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	7	7	7
	m̄:	18,2	20,0	19,1	14,9	14,7	13,3	13,6	14,2	13,1	12,5	11,0	11,1	10,3	9,4
	SD: ±	9,2	9,6	10,3	9,7	8,5	8,4	8,6	8,9	10,6	9,5	6,1	5,6	7,0	5,6

n = Anzahl der Meßwerte
m̄ = Mittelwert der Dichteänderung in Hounsfield Einheiten
SD = Standardabweichung
R = rechter Leberlappen
L = linker Leberlappen

Tab. 1: Mittelwerte und Standardabweichung der Dichtewertdifferenzen von Aorta, Vena cava, Leber und Muskulatur. Die einzelnen Dichtewerte in HE wurden an 10 Hunden nach Bolusinjektion eines nierengängigen Kontrastmittels zu den festgelegten Zeitpunkten gemessen.

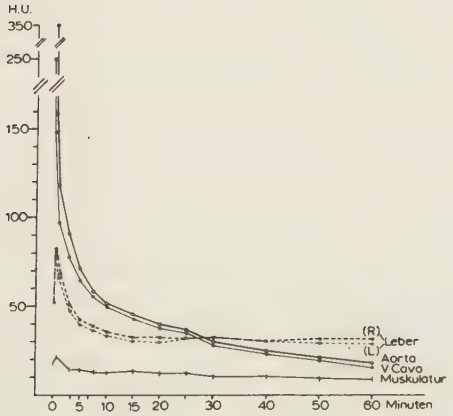


Abb. 7: Graphische Darstellung der Dichte/Zeitprofile auf der Grundlage der Mittelwerte aus Tab. 1. Der Verlauf der Mittelwertkurven ist repräsentativ für die Einzelprofile.

In der gewählten Zeitfolge hat die Aorta 10 Sekunden nach Injektionsende ihren Maximalwert, um innerhalb der ersten 10 Minuten steil und danach langsam abzufallen. Vena cava und beide Leberlappen haben ihren maximalen Dichtewert nach 30 Sekunden und zeigen ebenfalls zunächst einen steilen und später langsamen Dichteabfall im Sinne eines biexponentiellen Kurvenverlaufs. Nach 30 Minuten kommt es zu einer Überkreuzung der Dichteprofile beider Leberlappen mit dem Kurvenverlauf der Gefäße (Abb. 7). Dieses Verhalten zeigt, daß im Lebergewebe 30 Minuten nach Injektionsende ein kontinuierlicher Dichteanstieg erfolgt, während es zu einer Elimination des Kontrastmittels aus dem Organismus kommt, welches durch den kontinuierlichen Abfall der Dichtewerte in den Gefäßen dokumentiert wird. Ursache dieses Phänomens ist eine Aufnahme des Kontrastmittels in die Leberzelle mit nachfolgender biliärer Exkretion. Der gleiche Mechanismus liegt bei gallegängigen Kontrastmitteln vor, die nach intravenöser Injektion über eine aktive Zelleistung der Hepatocyten in das Gallengangsystem ausgeschieden werden.Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist dieser heterotope Exkretionsweg nierengängiger Kontrastmittel über die Gallenwege ebenfalls bekannt. LAGEMANN (1976) konnte tierexperimentell an Hunden mit intakter Nierenfunktion nierengängige Kontrastmittel in der Gallenflüssigkeit und im Duodenum nachweisen. Unter Verwendung des gleichen Kontrastmittels (Diatrizoat) zeigten Ratten in

der Spätphase nach Kontrastmittelinjektion gleichfalls einen Anstieg der Dichtewerte in der Leber, welches für andere nierengängige Kontrastmittel mit geringerer Eiweißbindung nicht nachweisbar war (KORMANO et al. 1979).

Die Dichte/Zeitprofile der Muskulatur weisen initial eine geringe Erhöhung der Dichtewerte auf, um im weiteren Verlauf nur unwesentlich abzufallen.

B. Klinische Untersuchungen

1. Gruppe 1 - Scanfolge unregelmäßig

Es wurde bei 42 Patienten mit einem computer-tomographisch nachweisbaren malignen Tumor eine dynamische computer-tomographische Untersuchung nach der angegeben Methode durchgeführt. Nach Auswertung der Daten mußten einige Dichte/Zeitprofile eliminiert werden. Im Einzelnen waren folgende Gründe dafür maßgebend:

a. Tumoren

Von den 42 vorliegenden dynamischen Computer-Tomographien waren nur 28 Dichte/Zeitprofile verwendbar. Bei 10 Patienten führten atembedingte Lageänderungen der Scanebene zu einer unterschiedlichen Darstellung im Computer-Tomogramm. Hierbei handelte es sich in allen Fällen um singuläre Parenchymläsionen von Leber oder Milz mit einem Durchmesser von 2-3 cm oder weniger. Diese durch

mangelnde Mitarbeit der Patienten verursachte Lageänderung zeigte bei der Dichtewertmessung in den einzelnen computer-tomographischen Scans eine Vielzahl von Teilvolumeneffekten ("partial volume"-Effekte), die zu unglaubwürdigen Dichtewerten führten. In 4 Fällen waren technisch unzureichende computer-tomographische Bilder die Ursache des Ausschlusses. Dabei kam es durch Artefaktbildungen - verursacht zweimal durch einen defekten Detektor des Meßsystems und zweimal durch Fremdkörper (intraoperativ eingelegte Metallclips) - im Auswertebereich des Tumors zu einer Verfälschung der gemessenen Dichtewerte, so daß eine exakte Erstellung der Dichte/Zeitprofile unter Verwendung sämtlicher Meßpunkte nicht möglich war.

b. Leber und Milz

Fünf Dichte/Zeitprofile der Leber und eine Meßserie der Milz mußten ebenfalls wegen atembedingter Lageänderung und den dadurch auftretenden "partial volume"-Effekten von der Auswertung ausgeschlossen werden.

c. Gefäße (Aorta, Vena cava)

Es konnten alle vorhandenen Dichte/Zeitprofile der Gefäße verwendet werden, da wegen des craniocaudalen Verlaufs von Aorta und Vena cava atmungsbedingte Lageänderungen die Dichtewerte nicht störend beeinflussen.

d. Nieren

Es wurde versucht, alle Dichte/Zeitprofile der Nieren (n = 11) auszuwerten. Die Dichtewerte sind jedoch häufig mit Fehlern behaftet, da Nierenrinde und Nierenmark unterschiedliche Kontrastmittelverläufe aufweisen (HÜBENER et al. 1980). Ferner führt die aktive Elimination des Kontrastmittels durch die Nieren zu einer starken Kontrastierung des Nierenbeckens. Diese Unterschiede können die einzelnen Meßwerte stark beeinflussen, so daß diese nicht mehr repräsentativ für die Kontrastmittelkinetik sind.

Histologie und Lokalisation der 28 ausgewerteten malignen Läsionen des Patientenkollektivs sind in Tab. 2 zusammengestellt.

Nr.	Art des Tumors	Lokalisation der ausgewerteten Läsion
1	Mamma Ca	Lebermetastasen
2	Fibrosarkom	
3	Rektum Ca	
4	undifferenziertes Ca (unbek. Primärtumor)	
5	Malignes Melanom	
6	Mamma Ca	
7	Mamma Ca	
8	Mamma Ca	
9	Dünndarm Ca	
10	Mamma Ca	
11	Terato Ca	
12	Bronchial Ca	
13	Colon Ca	
14	Sigma Ca	
15	Lymphosarkom	Retroperitonealer Tumor
16	undifferenziertes Ca (unbek. Primärtumor)	
17	Malignes Lymphom	
18	Malignes Lymphom	
19	Seminom	
20	Seminom	
21	Malignes Lymphom	
22	Malignes Lymphom	Pankreasinfiltration
23	Pankreas Ca	Pankreastumor
24	Pankreas Ca	
25	Leiomyosarkom der Prostata	Beckentumor
26	Bronchial Ca	Nierenmetastase
27	Liposarkom	Abdominaltumor
28	Bronchial Ca	Thoraxtumor

Tab. 2: Histologie der einzelnen Malignome aller 28 ausgewerteten Dichte/Zeitprofile der Gruppe 1 sowie die Lokalisation der CT-Untersuchung (dynamische CT-Serie).

Die Mittelwerte der jeweiligen Dichteänderungen nach Kontrastmittelinjektion sind in Tab. 3 enthalten. Die sich aus diesen Mittelwerten ergebenden Dichte/Zeitprofile für alle ausgewerteten Organe, Gefäße und Tumoren sind in Abb. 8 graphisch dargestellt. Es läßt sich der biexponentielle Abfall der Gefäßkurven (Aorta, Vena cava) und derjenige der parenchymatösen Organe (Milz, Leber) über 30 Minuten erkennen. Nierengewebe zeigt initial eine zunehmende Kontrastierung, die nach 1 Minute kontinuierlich abfällt. Tumoren demonstrieren im Gegensatz zu den Gefäßen und den untersuchten parenchymatösen Organen einen langsamen Dichteanstieg mit einem Maximum bei 5 Minuten und nachfolgend verzögertem Dichteabfall. Muskelgewebe zeigt keine gerichteten Dichtebewegungen, so daß es in den nachfolgenden Auswertungen nicht mehr berücksichtigt wurde.

Aorta	n:	41	41	41	41	41	41	41	41	40	36	16
	$\bar{m}$:	120,2	87,3	71,0	55,0	45,7	39,0	34,2	31,3	27,2	24,1	20,4
	SD ±:	40,4	21,6	15,6	13,3	11,1	10,2	10,0	9,6	8,8	7,4	7,1
	SEM:	6,3	3,4	2,4	2,1	1,7	1,6	1,6	1,5	1,4	1,2	1,8
Milz	n:	29	29	29	29	29	29	29	29	29	26	14
	$\bar{m}$:	67,8	57,0	46,3	34,1	27,1	24,7	20,2	16,8	14,4	12,5	11
	SD ±:	19,5	12,4	10,9	11,2	8,6	9,3	7,7	7,1	6,1	5,6	4,2
	SEM:	3,6	2,3	2,0	2,1	1,6	1,7	1,4	1,3	1,1	1,1	1,1
Leber	n:	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	13
	$\bar{m}$:	45,1	46,0	40,3	30,9	25,5	22,1	19,7	17,2	14,2	14,5	12,2
	SD ±:	16,6	10,2	11,0	8,8	7,7	7,4	6,5	6,9	6,5	6,4	5,8
	SEM:	3,0	1,8	2,0	1,6	1,4	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3	1,6
Tumor	n:	28	28	28	28	28	28	28	28	28	24	13
	$\bar{m}$:	18,9	27,5	31,7	34,6	36,4	34,3	32,0	27,6	24,8	24,8	21,2
	SD ±:	15,8	18,8	19,7	19,6	17,5	17,4	16,1	14,6	13,0	12,7	13,9
	SEM:	3,0	3,5	3,7	3,7	3,3	3,3	3,0	2,8	2,5	2,6	3,8
Niere	n:	11	11	11	11	11	11	11	11	11	9	1
	$\bar{m}$:	121,1	125,3	128,0	110,0	91,6	81,6	74,2	68,2	64,4	60,0	60,0
	SD ±:	30,4	32,5	32,4	36,2	25,1	24,0	24,8	25,3	22,1	16,0	-
	SEM:	9,2	9,8	9,8	10,9	7,6	7,3	7,5	7,6	6,7	4,8	-
V.cava	n:	19	19	19	19	19	18	18	18	17	15	7
	$\bar{m}$:	66,9	62,9	56,2	44,3	40,1	34,0	31,2	26,8	21,5	17,7	19,7
	SD ±:	28,1	17,2	15,9	14,0	14,0	12,6	11,7	11,0	10,7	8,9	11,6
	SEM:	6,5	4,0	3,6	3,2	3,2	3,0	2,8	2,6	2,6	2,3	1,7

Tab. 3: Mittelwerte ($\bar{m}$), Standard-Deviation (SD) und Standard Error of the Mean (SEM) der Dichtewerte (HE) zu den entsprechenden Zeitpunkten aller ausgewerteten Gefäße, Organe und Tumoren aus Gruppe 1.

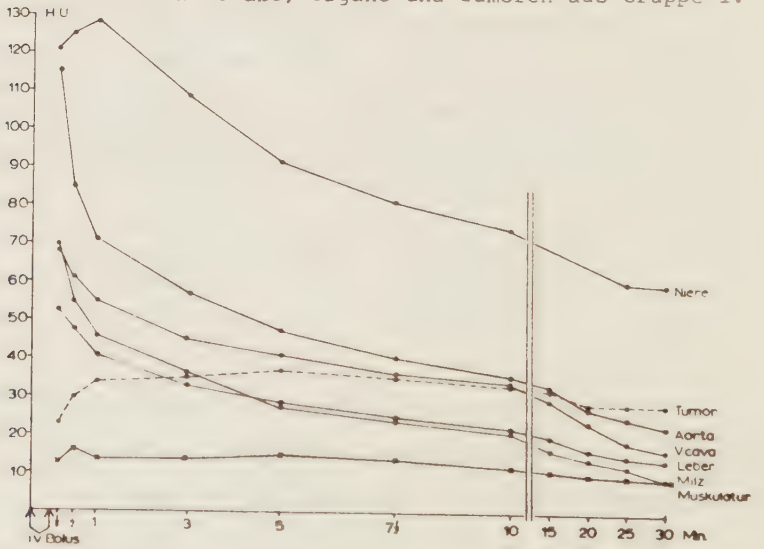


Abb. 8: Graphische Darstellung der Dichte/Zeitprofile aus Gruppe 1 auf der Basis der Mittelwerte aus Tab. 3. Der Verlauf der Mittelwertkurven ist repräsentativ für die Einzelprofile.

2. Gruppe 2 - Scanfolge alle 30 Sekunden

Gruppe 2 setzt sich aus 9 Patienten mit folgender histologischer Verteilung und Lokalisation der malignen Läsionen zusammen (Tab. 4).

Nr.	Art des Tumors	Lokalisation der ausgewerteten Läsion
1	Sigma - Ca	Lebermetastasen
2	Colon - Ca	
3	Colon - Ca	
4	Rektum - Ca	
5	Mamma - Ca	
6	Hämangioendotheliom	
7	Malignes Lymphom	Thorax (Mediastinum)
8	Malignes Lymphom	
9	Bronchial Ca	Thorax (paravertebraler Tumor)

Tab. 4: Histologie der einzelnen Malignome aus Gruppe 2 und die Lokalisation der CT-Untersuchung.

Da in diesem Kollektiv eine andere Bildfrequenzfolge angewendet wurde, sollen die Dichte/Zeitprofile sowie die pharmakokinetische Anpassung lediglich den Wert einer schnelleren Datenfolge unter besonderer Berücksichtigung der differenzierten Erfassung der Dichtemaxima von Aorta, Milz und Leber dokumentieren. Die Dichtemittelwerte mit Standardabweichung und Standard Error of the Mean zeigt Tab. 5. Der Verlauf der Dichte/Zeitprofile zeigt ein identisches Verhalten wie es für die Gruppe 1 beschrieben wurde.

	Sekunden :	15	45	75	105	135	165	195	225	255	285	315	615
Aorta	n :	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	7	7
	$\bar{m}$:	98,6	136,8	97,2	80,4	70,1	64,4	61,4	58,3	52,9	48,6	42,9	37,0
	SD $\pm$:	31,6	31,6	26,8	24,0	23,0	19,8	19,8	18,6	20,1	19,2	19,7	20,3
	SEM :	10,5	10,5	8,9	8,0	7,7	6,6	6,6	6,2	7,1	6,8	7,4	7,7
Milz	n :	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	3	3
	$\bar{m}$:	34,0	69,6	58,2	48,6	42,0	37,6	35,2	31,6	24,0	22,8	14,7	14,7
	SD $\pm$:	21,5	22,4	15,2	14,5	13,5	13,7	14,1	13,0	11,6	11,8	7,4	9,1
	SEM :	9,6	10,0	6,8	6,5	6.0	6,1	6,3	5,8	5,8	5,9	4,3	5,2
Leber	n :	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	4	4
	$\bar{m}$:	18,0	35,2	50,0	46,2	40,5	36,2	33,0	30,8	26,4	25,8	21,0	16,3
	SD $\pm$:	12,3	18,3	12,1	10,0	10,2	9,7	9,1	9,0	6,6	6,5	3,2	4,3
	SEM :	5,0	7,5	4,9	4,1	4,2	4,0	3,7	3,7	3,0	2,9	1,6	2,1
Tumor	n :	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	7	7
	$\bar{m}$:	13,9	22,6	26,3	24,4	24,0	25,0	24,6	24,7	22,8	23,6	21,0	18,4
	SD $\pm$:	21,8	29,2	24,9	13,7	12,4	12,1	12,0	10,7	10,9	9,4	10,4	10,5
	SEM :	7,3	9,7	8,3	4,6	4,1	4,0	4,0	3,6	3,9	3,3	3,9	4,0
V.cava	n :	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3
	$\bar{m}$:	78,3	127,5	72,8	57,5	53,0	50,0	47,3	45,3	39,5	40,5	34,0	27,0
	SD $\pm$:	110,6	137,9	33,9	21,6	19,5	18,7	18,3	17,4	18,0	15,7	15,1	16,1
	SEM :	55,3	68,9	16,9	10,8	9,7	9,4	9,2	8,7	9,0	7,9	8,7	9,3

Tab. 5: Mittelwerte ($\bar{m}$), Standard-Deviation (SD) und Standard Error of the Mean (SEM) der Dichtewerte (HE) zu den entsprechenden Zeitpunkten aller ausgewerteten Gefäße, Organe und Tumoren aus Gruppe 2.

Die Dichtemaxima der untersuchten Organe (Leber, Milz) und Gefäße (Aorta, Vena cava) lassen sich mit der zugrundegelegten Scanfolge (alle 30 sec) nicht besser erfassen, als mit der in Gruppe 1 angewandten Untersuchungsmethode.

3. Gruppe 3 - Scanfolge alle 15 Sekunden

Mit der schnellen elektronisch gesteuerten Scanfolge von 15 Sekunden pro Bild wurden bisher 2 Patienten mit Lebermetastasen bei einem Mamma-Ca und ein Patient mit Lebermetastasen bei einem Bronchial-Ca untersucht. Die automatische Auswertung durch den Systemrechner unter Verwendung des Bildsplitting ergab im Vergleich mit Gruppe 1 und 2 eine größere Datenzahl von 32 Dichtewerten, die der pharmakokinetischen Auswertung zugeführt wurden. Der biexponentielle Verlauf der Dichte/Zeitprofile von Leber, Milz und Gefäßen ist identisch mit demjenigen in Gruppe 1 und 2. Dies gilt ebenfalls für die langsame Invasion und monoexponentielle Elimination des Kontrastmittels in den Tumoren. Ein Vorteil der schnellen Scanfolge liegt in der Erfassung der zeitlich unterschiedlichen Dichtemaxima von Gefäßen (Aorta, Vena cava) und parenchymatösen Organen (Leber, Milz) - Abb. 13 a-d und Abb. 14 a-d.

C. Auswertung der Dichte/Zeitprofile unter pharmakokinetischen Gesichtspunkten

1. Tierexperimentelle Untersuchungen

Da die pharmakokinetischen Abläufe von nierengängigen Röntgen-Kontrastmitteln die Anwendung des offenen Zwei-Kompartiment-Modells erlauben, können nach Bolusinjektion des Kontrastmittels in das ve-

nöse Gefäßsystem die tierexperimentell an Hunden erhobenen Dichteverläufe nach dem Zwei-Kompartiment-Modell für die Gefäße folgendermaßen beschrieben werden:

a. Gefäße

$$Y_{vas} = Ae^{-K_1 t} + Be^{-K_2 t} \qquad (G_7)$$

Es handelt sich dabei um zwei gekoppelte Gleichungen mit unterschiedlichen K-Werten. K_1 zeigt einen zehnfach schnelleren Abfall als K_2. Die K_1-Werte sind um eine Zehnerpotenz kleiner, d.h. die Verteilung erfolgt zehnfach schneller als die Elimination (Tab. 6).

Für den interstitiellen Raum gilt:

b. Interstitieller Raum

$$Y_{EX} = \frac{G}{K_1 - K_2} (e^{-K_2 t} - e^{-K_1 t}) \qquad (G_8)$$

G = Konstante der Exponentialgleichung

K_1 = Invasionskonstante

K_2 = Eliminationskonstante

Die Parameter A, B, K_1 und K_2 lassen sich aus dem Dichteprofil der Aorta schätzen, welches durch die Gleichung G_7 hinreichend genau beschrie-

ben wird (Abb. 12a, 13a). In der Computer-Tomographie ist ein reines Dichteprofil des interstitiellen Raumes nur hypothetisch, da jedes gemessene Gewebeareal immer auch eine vaskuläre Komponente besitzt, die als zusätzliches Signal ein reines Dichteprofil des interstitiellen Raumes überlagert. Somit läßt sich das Dichteprofil von Gewebe beschreiben als:

c. Gewebe

(G_9) $$Y_{GE} = aY_{vas} + (1 - a)\, Y_{EX}$$

a = vaskulärer Anteil des Profils mit:

$$0 \leq a \leq 1$$

Gut vaskularisierte Organe (z.B. Milz) sollten sich deshalb nur unwesentlich vom Aortenverlauf unterscheiden ($a \sim 1$) Abb. 12b, 13c. Ihr Dichteprofil läßt sich deshalb mit Gleichung G_7 hinreichend genau anpassen. Schlecht vaskularisierte Gewebe (z.B. Tumoren) nähern sich dem Dichteprofil des interstitiellen Raumes ($a \sim 0$) und folgen in ihrem Dichte/Zeitprofil der Gleichung G_8.

Die Dichteprofile der Leber lassen sich dagegen nicht mit Hilfe der Gleichung G_7 und G_8 erfassen, da beim Hund nach 20 bis 30 Minuten - im Gegensatz zu den Gefäßen - ein Anstieg der Dichte-

werte zu verzeichnen ist. Ein solches Phänomen ist für Diatrizoat und andere Kontrastmittel auch bei Rattenlebern beschrieben, läßt sich jedoch für dimere, ionische Kontrastmittel (Iozomat) nicht nachweisen (KORMANO et al. 1979). Die Ursache dürfte die unterschiedliche hepatozelluläre Exkretion des Kontrastmittels sein, die von deren Eiweißbindung abhängt. Diese beträgt für Diatrizoat ca. 10 % und für Iozomat ca. 4 % (SPECK et al. 1977). Die neben der renalen Ausscheidung zusätzliche biliäre Elimination ist Folge eines aktiven Transportmechanismus mit Einstrom des Kontrastmittels in die Leberzelle und daraus resultierendem Anstieg der Dichtewerte (Abb. 9).

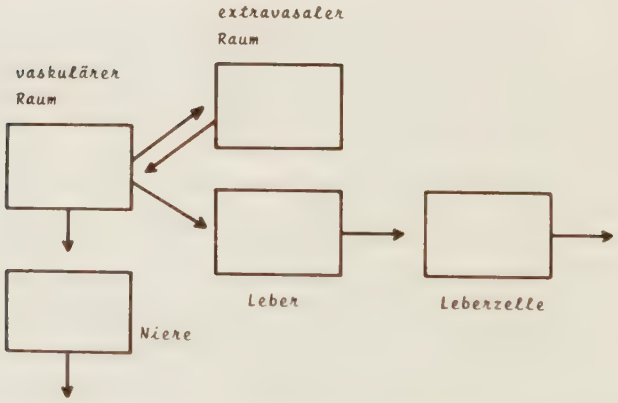


Abb. 9: Schematische Darstellung der Kontrastmittelkinetik beim Hund unter Berücksichtigung der biliären Elimination als aktive Leistung der Leberzelle.

Da der durch biliäre Elimination bedingte Massenverlust im Vergleich zur renalen Ausscheidung gering ist, führt dieses nicht zu einer Beeinflussung in der Anpassung der Dichteprofile der Aorta (Gleichung 7). Für die mathematische Beschreibung pharmakokinetischer Vorgänge in der Leber des Hundes muß dagegen dieser biliäre Verlust berücksichtigt werden, und zwar:

d. Leberzelle

$$(G_{10}) \qquad Y_{LZ} = \frac{F}{l_1 - l_2} (e^{-l_2 t} - e^{-l_1 t})$$

F = Konstante der Exponentialgleichung

l_1 = Invasionskonstante der Leberzelle

l_2 = Eliminationskonstante der Leberzelle --> Galle

K_1 und K_2 sowie l_1 und l_2 sind dabei in der Regel verschiedene Parameter.

Da sich der computer-tomographisch gemessene Dichtewert der Leber aus zwei Signalen zusammensetzt (Gefäße, Leberzelle), ergibt sich demnach für die Definition der Dichteverläufe im Leberparenchym des Hundes:

e. Leberparenchym

$$(G_{11}) \qquad Y_L = aY_{vas} + (1 - a)\, Y_{LZ}$$

a = vaskulärer Anteil des Dichteprofils

Durch Variation von a (Abb. 10) lassen sich mit Hilfe der obigen Gleichung die tierexperimentell an Hunden gefundenen Dichteverläufe der Leber mit Erhöhung der Dichtewerte nach 30 Minuten als Folge der biliären Exkretion der Leberzelle mathematisch anpassen (Abb. 11).

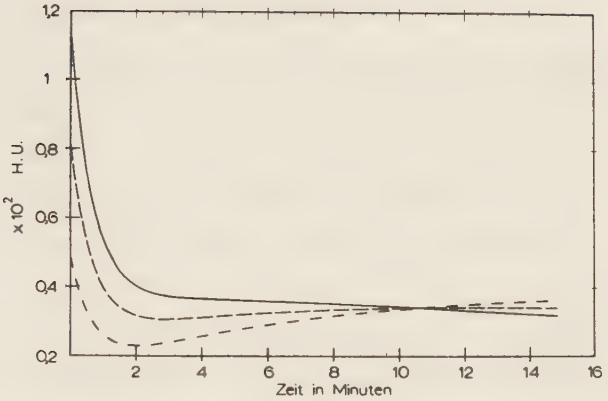


Abb. 10: Experimentell am Computer durch Änderung von a nach Gleichung G_{11} erstelltes Dichteprofil der Leber (Hund). Durch Variation von a lassen sich die in Abb. 11 gemessenen Dichtewerte (x) angleichen. Mit abnehmendem a tritt der Effekt der biliären Exkretion durch die Leberzelle - repräsentiert durch den Dichteanstieg in der Spätphase - deutlicher in Erscheinung.
a= 0,8 (———); a= 0,45 (- - -); a= 0,35 (-----)

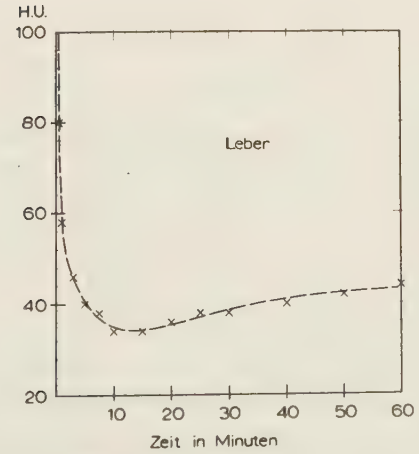


Abb. 11: Typisches Dichte/Zeitprofil der Leber eines untersuchten Hundes. 20 Minuten nach Kontrastmittelinjektion erfolgt ein Dichtewertanstieg als Ausdruck einer aktiven Kontrastmittelaufnahme durch die Leberzelle mit nachfolgender biliärer Ausscheidung. Computerangleich nach Gleichung G_{11}.

Werden in den Gleichungen G_7 und G_9 die zu den Zeitpunkten t bekannten Meßwerte Y der Dichte/Zeitprofile verwendet, lassen sich die Parameter A, B, K_1 und K_2 schätzen. Die t_{50}-Werte wurden aus den K_1- und K_2-Werten errechnet. Die Mittelwerte, Standardabweichung, Standard Error of the Mean dieser Parameter sowie die Halbwertszeit t_{50} von Aorta, Vena cava und Leber sind in Tab. 6 tabellarisch zusammengestellt. Die Dichte/Zeitprofile der Muskulatur lassen keinen Verlauf erkennen, der eine Anpassung an ein pharmakokinetisches Modell ermöglicht. Sie wurden deshalb nicht weiter verfolgt.

		K_1 (l/min)	K_2 (l/min)	A	B
Leber -L	$\bar{m}$	0,708	0,0044	72,5	31,9
n = 10	SD ±	0,41	0,0035	36,3	10,6
	SEM	0,13	0,0011	11,5	3,4
	t_{50} (min)	0,98	157,5		
Leber -R	$\bar{m}$	0,66	0,0048	68,6	35,1
n = 10	SD ±	0,62	0,0045	22,7	9,9
	SEM	0,196	0,0014	7,2	3,1
	t_{50} (min)	1,05	144,4		
Aorta	$\bar{m}$	3,67	0,045	571,3	92,6
n = 10	SD ±	2,16	0,022	676,2	31,0
	SEM	0,68	0,007	213,8	9,8
	t_{50} (min)	0,19	15,4		
V. cava	$\bar{m}$	2,30	0,031	297,9	72,2
n = 10	SD ±	1,81	0,12	250,2	22,9
	SEM	0,57	0,038	79,1	7,3
	t_{50} (min)	0,30	22,4		

Tab. 6: Mittelwerte ($\bar{m}$), Standard-Deviation (SD) und Standard Error of the Mean (SEM) der Parameter A, B, K_1, K_2 sowie die daraus errechneten Halbwertszeiten t_{50} aller tierexperimentell erhobenen Dichte/Zeitprofile.

Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung der K_1- und K_2-Werte beider Leberlappen. Weiterhin sind die K_1- sowie die K_2-Werte der Gefäße verglichen mit denen der Leber größer. Dies ist gleichbedeutend mit einer schnelleren Verteilung des Kontrastmittels aus dem vaskulären in den interstitiellen Raum sowie aus dem interstitiellen Raum zurück in den vaskulären Raum als Folge der renalen Elimination. Die Hundeleber scheint aufgrund eines anderen Stoffwechsels bei dem verwendeten nierengängigen Kontrastmittel eine erhöhte, verzögert einsetzende biliäre Elimination aufzuweisen. Diese Besonderheit führt in der Computer-Tomographie zu einem unterschiedlichen pharmakokinetischen Verhalten und macht daher eine gesonderte mathematische Beschreibung notwendig.

2. Klinische Untersuchungen

Auswertung dynamischer CT-Untersuchungen von Patienten mit malignen Tumoren nach dem offenen Zwei-Kompartiment-Modell

In Anlehnung an die Auswertung der tierexperimentellen Dichte/Zeitkurven ließen sich die Kontrastmittelprofile der drei Gruppen ebenfalls pharmakokinetischen Modellen anpassen. Die Auswertung beschränkte sich auf Aorta, Milz, Leber und Tumoren, da eine Charakterisierung von malignem Tumorgewebe gegenüber Gefäßen und den beiden für die Ausbreitung und Entstehung von Metastasen wichtigsten paren-

chymatösen Organen (Leber, Milz) Gegenstand der Fragestellung war.

a. Gefäße

Zur Erstellung der computererrechneten Dichte/Zeitprofile von Aorta, Milz und Vena cava aus den vorhandenen Dichte/Zeitwerten (Abb. 12 a, b und 13 a bis c) wurde folgende Gleichung verwendet.

(G_{12}) $$Y_{vas} = Ae^{-K_1 t} + Be^{-K_2 t}$$

Diese Gleichung ist mit der Gleichung G_7 identisch.

b. Leber

Der Verlauf der Dichte/Zeitkurven von humanem Lebergewebe hat in keinem Fall innerhalb des Untersuchungszeitraums von 30 Minuten einen Dichteanstieg in der Spätphase gezeigt (Tab. 3, 5 und Abb. 8). Da zusätzlich der Prozentsatz der biliären Exkretion von nierengängigen Kontrastmitteln in der menschlichen Leber deutlich geringer ist, als z.B. bei Hunden oder Ratten (BARKE et al. 1963, DENNEBERG et al. 1966, LAGEMANN 1975, 1976), ist es für den mathematischen Angleich (Abb. 12 c, 13 d) nicht notwendig, die für die Leber des Hundes entwickelten Gleichungen

G_{10}, G_{11} anzuwenden. Der durch biliäre Elimination innerhalb von 30 Minuten entstehende Massenverlust ist zu vernachlässigen. Es gilt deshalb für die Leber:

(G_{13}) $$Y_L = A' e^{-K_1' t} + B' e^{-K_2' t}$$

A, B : Konstanten der Exponentialfunktion

K_1, K_2 : Eliminationskonstanten

c. Tumoren

Die Kontrastmittelprofile der Tumoren lassen für die Eliminationsphase keinen biexponentiellen Abfall erkennen, wie er für Gefäße und parenchymatöse Organe nachweisbar ist (Tab. 3, 5 und Abb. 8). Nach Kontrastmittelinjektion sind sie charakterisiert durch einen langsamen Dichteanstieg (Invasionsphase) sowie einen monoexponentiellen Dichteabfall (Eliminationsphase). Deshalb lassen sich die Dichte/Zeitkurven von Tumoren (Abb. 12 d, 13 e) mit einer typischen BATEMAN-Funktion nach folgender Gleichung anpassen (GLADTKE et al. 1973):

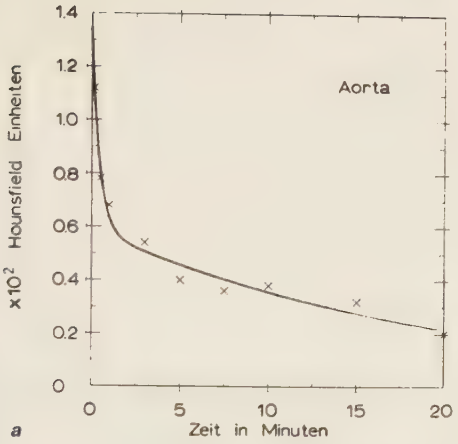
$$(G_{14}) \qquad Y_T = \frac{D}{l_1 - l_2} (e^{-l_2 t} - e^{-l_1 t})$$

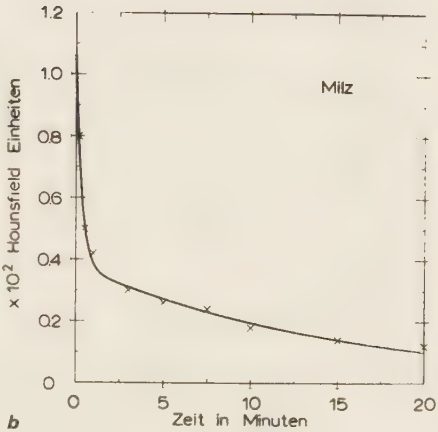
D = Konstante der Exponentialfunktion

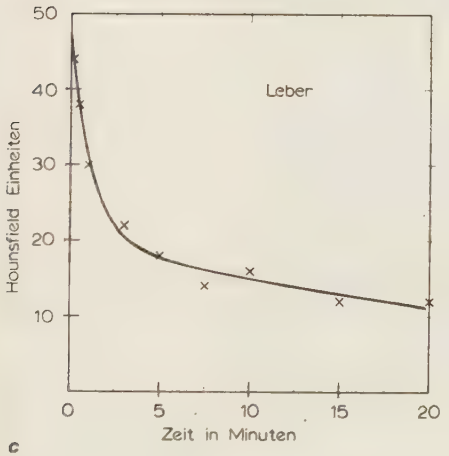
l_1 = Invasionskonstante

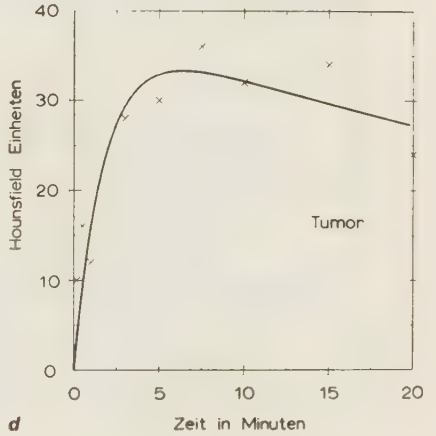
l_2 = Eliminationskonstante

Die Konstanten K_1 und K_2 sind reine Eliminationskonstanten einer biexponentiellen Ausscheidung, während l_1 eine Invasionskonstante und l_2 eine Eliminationskonstante darstellen. Daraus folgt, daß K_1 und l_1 definitionsgemäß verschieden und nicht miteinander vergleichbare Parameter sind. K_2 und l_2 sind als Eliminationskonstanten dagegen vergleichbar, wenn das durch K_1 repräsentierte Zeitintervall zum Zeitpunkt des Dichtemaximums des Tumors (Ende der Invasionsphase l_1 und Beginn der Eliminationsphase l_2) deutlich kleiner ist, als das von K_2 und l_2. Die Konzentration (Dichte) muß in dieser Zeit bereits so stark abgefallen sein, daß eine Beeinflussung von K_2 durch K_1 als vernachlässigbar klein angesehen werden kann. Mit Beginn der Elimination im Tumor (l_2) muß K_1 bereits das Stadium des "steady state" erreicht haben. Dieses ist bei pharmakokinetischen Vorgängen nach Injektion von nierengängigen Röntgenkontrastmitteln der Fall. K_1 ist bei Aorta, Milz und Leber um mindestens den Faktor 10 größer als K_2 (Tab. 6), so daß es erlaubt ist, K_2 und l_2 miteinander zu vergleichen.









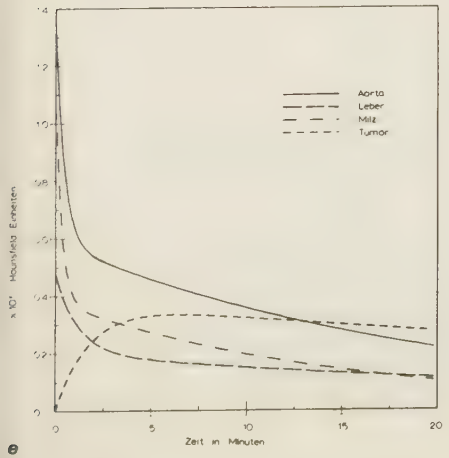


Abb. 12 a-e:
Computerangleich der Dichte/Zeitprofile aus den gemessenen Dichtewerten (x) eines Patienten aus Gruppe 1.
a: Aorta; b: Milz; c: Leber
d: Tumor - charakteristischer Verlauf mit Invasion und monoexponentieller Elimination.
e: Aorta, Milz, Leber und Tumor. Eine Differenzierung der Dichtemaxima von Aorta, Milz und Leber ist nicht möglich.

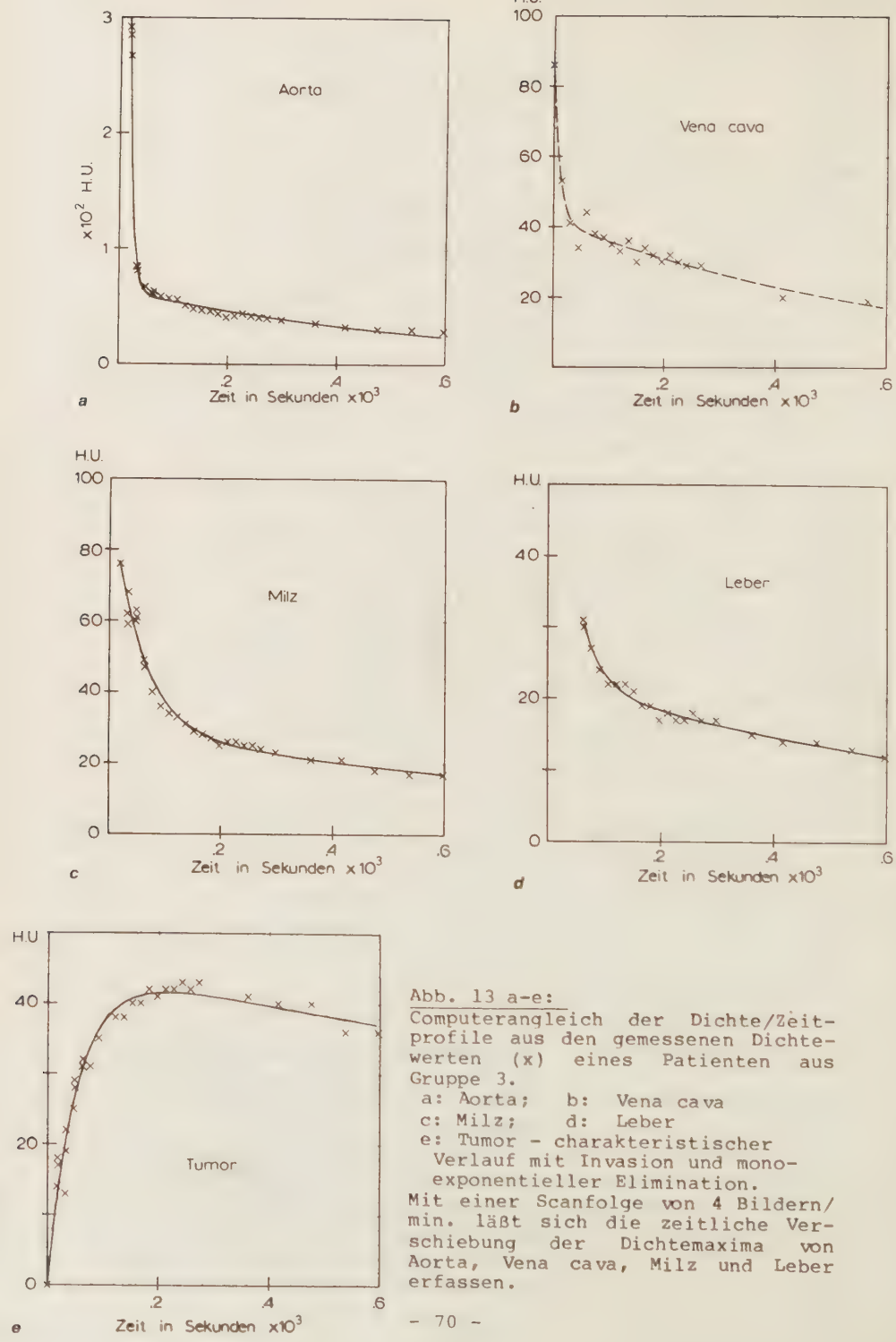


Abb. 13 a-e:
Computerangleich der Dichte/Zeit-profile aus den gemessenen Dichte-werten (x) eines Patienten aus Gruppe 3.
a: Aorta; b: Vena cava
c: Milz; d: Leber
e: Tumor - charakteristischer Verlauf mit Invasion und mono-exponentieller Elimination.
Mit einer Scanfolge von 4 Bildern/min. läßt sich die zeitliche Verschiebung der Dichtemaxima von Aorta, Vena cava, Milz und Leber erfassen.

Abb. 14 a-e: Beispiel einer dynamischen CT-Untersuchung einer Patientin mit multiplen Lebermetastasen eines Mamma - Ca. Der zugehörige Computerausgleich ist in Abb. 13 a - e dargestellt.

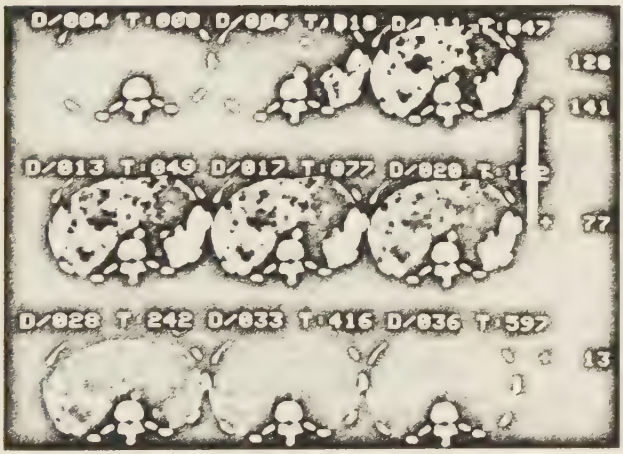


Abb. 14 a: Auswahl von 9 Bildern der aus 34 Messwerten bestehenden CT-Untersuchung. Man erkennt die KM-Anfärbung der Aorta und der Milzarterie sowie den frühzeitigen Dichteanstieg der Milz verglichen mit der Leber, eine verzögerte KM-Aufnahme durch die Metastasen sowie arterielle Gefäße im Randzonenbereich von Metastasen und Lebergewebe.

T: Zeit in Sekunden nach Injektionsbeginn

D: Technische Angabe

Abb. 14 b: Computererstellte Dichte/Zeitprofile von Milz (I ....) und Aorta (II ----). Man erkennt den biexponentiellen Abfall der Kurven sowie die geringe zeitliche Verschiebung der Dichtemaxima von Aorta und Milz.

A: Aorta

M: Milz

L: Leber

Met: Metastase

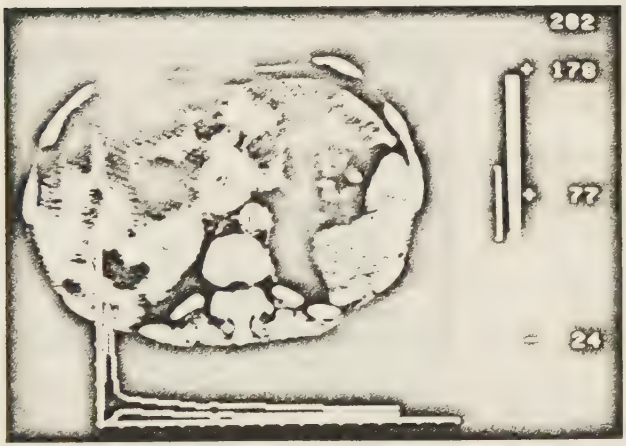


Abb. 14 c: Dichte/Zeitprofil von Aorta (I ....) und Leber (II ----).

Abb. 14 d: Dichte/Zeitprofil von Milz (I ....) und Leber (II ----). Man erkennt die zeitliche Verzögerung des Dichtemaximums beider Organe.

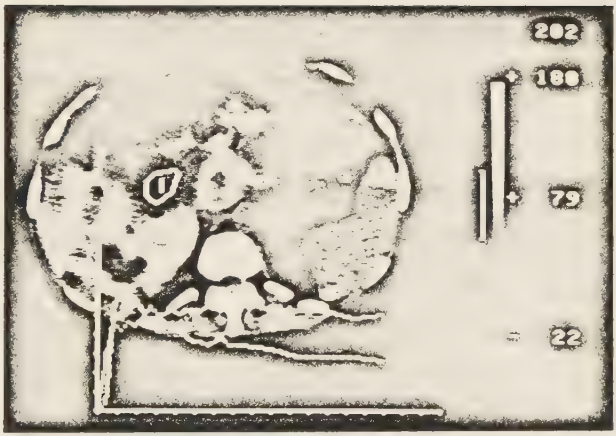


Abb. 14 e: Dichte/Zeitprofil von Metastase (I ....) und Leber (II ----). Man erkennt den biexponentiellen Abfall der Leberdichtewerte sowie den verzögerten Anstieg und den monoexponentiellen Abfall der Dichtewerte der Metastase.

d. Pharmakokinetische Parameter

Die Parameter K_1, K_2, A, B, l_1, l_2, D bzw. $t_{50}K_2$ und $t_{50}l_2$ werden aus den pharmakokinetischen Anpassungen eines jeden Dichte/Zeitprofils der Gruppe 1 geschätzt bzw. errechnet. Die Mittelwerte obiger Parameter mit Standardabweichung und Standard Error of the Mean sind für die untersuchten Organe in Tab. 7 und Abb. 15 zusammengefaßt. K_1 zeigt für die schnelle Verteilungsphase der Aorta einen hohen Wert mit einer Halbwertszeit von 0,31 Minuten. In der Milz (0,47 Minuten) und Leber (0,45 Minuten) verläßt das Kontrastmittel den vaskulären Raum langsamer als dem Dichteabfall (K_1) der Aorta entspricht. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden. Für die langsamen Eliminationsphasen K_2 und l_2 zeigen sich recht gute Übereinstimmungen der Eliminationszeiten zwischen Aorta (17,9 Minuten), Milz (15,4 Minuten) und Leber (23,1 Minuten). Für die Tumorgruppe zeigt der WILCOXON-Test gegenüber der Leber keine, zur Aorta und Milz dagegen signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$). Die graphische Darstellung der Dichte/Zeitprofile von Aorta, Milz, Leber und Tumoren nach den Mittelwerten von K_1 und K_2 bzw. l_1 und l_2 zeigt Abb. 16. Es sind darin besonders die charakteristischen Kurvenverläufe von Aorta und parenchymatösen Organen einerseits (biexponen-

tielle Elimination) und den Tumoren andererseits (langsame Invasion, monoexponentielle Elimination) dargestellt.

		K_1 (1/min)	K_2 (1/min)	A	B	D	$t_{50\,K_1}$ (min)	$t_{50\,K_2}$ (min)
Aorta n = 41	m̄	2,242	0,0387	108,89	54,23		0,31	17,9
	SD ±	1,699	0,0264	83,89	14,76			
	SEM	0,265	0,0041	13,10	0,026			
Milz n = 29	m̄	1,491	0,045	49,94	32,37		0,47	15,4
	SD ±	1,162	0,035	26,11	14,81			
	SEM	0,216	0,007	4,85	2,75			
Leber n = 31	m̄	1,287	0,030	53,18	24,03		0,54	23,1
	SD ±	1,70	0,023	62,26	11,02			
	SEM	0,305	0,004	11,18	1,98			
		I_1 (1/min)	I_2 (1/min)					$t_{50\,I_2}$ (min)
Tumoren n = 28	m̄	4,93	0,025			39,2		27,7
	SD ±	5,15	0,011			17,0		
	SEM	0,97	0,002			3,2		

Tab. 7: Mittelwerte (m̄), Standard-Deviation (SD) und Standard Error of the Mean (SEM) der mit Hilfe der entsprechenden Exponentialgleichungen (G_{12} - G_{14}) geschätzten Parameter A, B, K_1, K_2, D, I_1, I_2 sowie die daraus errechneten Halbwertszeiten t_{50} aller ausgewerteten Dichte/Zeitprofile der Gruppe 1.

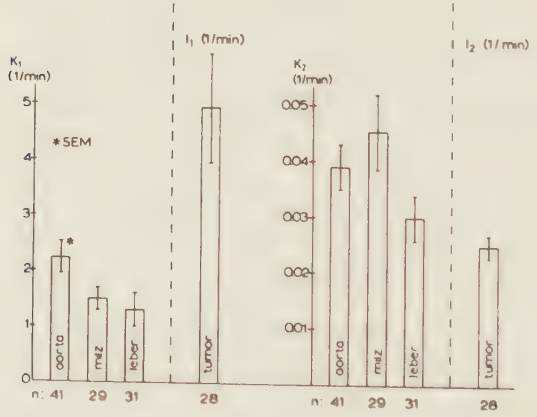


Abb. 15: Säulendiagramm der Mittelwerte von K_1, K_2, I_1, I_2 ± SEM auf der Basis der Werte aus Tab. 7. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen I_2 (Tumor) und K_2 (Aorta und Milz).

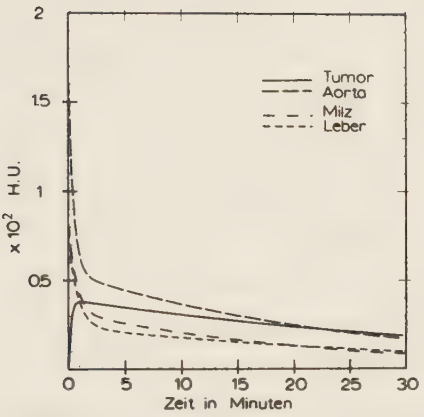


Abb. 16: Computererstellte Dichte/Zeitkurve von Tumor, Aorta, Milz und Leber auf der Basis der Mittelwerte K_1 und K_2 (Tab. 7) aller ausgewerteten Fälle aus Gruppe 1.

e. Zeit-/Scanfrequenz

Nach den vorliegenden Daten der Gruppe 1 sind Tumoren dadurch charakterisiert, daß sie anderen pharmakokinetischen Anpassungen unterliegen als Gefäße, Leber und Milz. Die bisherige Untersuchungstechnik (Gruppe 1) führte jedoch nicht zu einer Differenzierung der Kurvenverläufe von Gefäßen und parenchymatösen Organen im Hinblick auf eine zeitliche Verschiebung der maximalen Dichtewerte (Abb. 8, 12 a, b, c, d). Es ergab sich deshalb die Frage, ob sich durch Erhöhung der Meßpunkte (Dichtewerte) in der Initialphase nach Kontrastmittelinjektion die Dichtemaxima der untersuchten Organe bzw. Gefäße eindeutiger

differenzieren lassen, um diskrete zeitliche Verschiebungen erfassen zu können. Bei den 9 Patienten in Gruppe 2 wurde daher die Scanfolge wie bereits beschrieben geändert. Die pharmakokinetische Auswertung der Dichte/Zeitprofile dieser Gruppe zeigt für Aorta, Leber und Milz eine gute Anpassung der errechneten Kurven an die Meßwerte. Ein zeitliches Auseinanderrücken der Dichtemaxima von Aorta, Milz und Leber war mit der angewendeten Zeitfolge ebenfalls nicht zu erreichen (Tab. 5). Bei den Tumoren war in den bei Gruppe 2 vorgegebenen Zeitintervallen eine rechnerische Anpassung in 5 von 9 Fällen nicht möglich, da ein Abfall der Dichte/Zeitkurven 615 Sekunden nach Injektionsbeginn noch nicht erfolgt war, d.h. die l_2-Werte annähernd Null betrugen (Abb. 17). Eine weitere Erhöhung der Bildzahl pro Minute, wie sie in Gruppe 3 erfolgte, führte nach den bisherigen Erfahrungen zu einer Zeitverschiebung der maximalen Dichtewerte von Aorta, Milz und Leber, wenn eine Scanzeit von 4 Bildern pro Minute angewendet wird (Abb. 13 a-d).

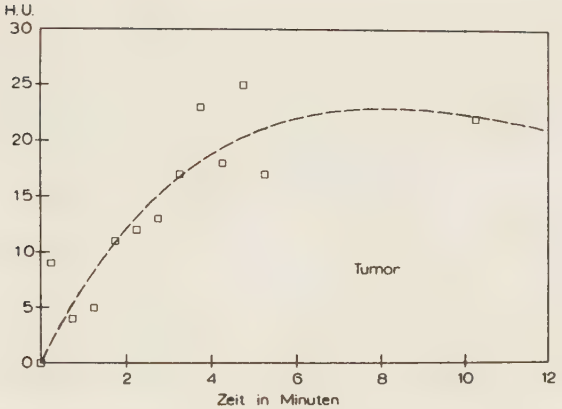


Abb. 17: Dichte/Zeitprofil eines Tumors aus Gruppe 2. Innerhalb des untersuchten Zeitraums (615 Sekunden) war in 5 der 9 Patienten ein gleichartiger Verlauf zu sehen. Die Eliminationsphase (l_2) zeigt noch keinen Abfall (l_2 = 0,00001/min.).

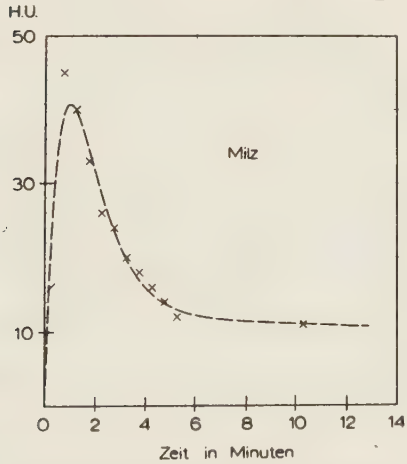


Abb. 18: Dichte/Zeitprofil einer Milz (Gruppe 2). Es wurde versucht, mit einer 3. Exponentialfunktion die kurze Anstiegsphase anzupassen. Der maximale Dichtewert wird durch das computererstellte Profil ausgelassen.

f. Dichtemaximum

Bei den Tumoren spielt neben der Eliminationsphase die Invasionsphase eine entscheidende Rolle. Sie ist durch die Konstante l_1 in der Gleichung G_{13} definiert. Für die Gefäße und die parenchymatösen Organe läßt sich die Invasionsphase nur schwer erfassen. Dazu müßte den Verläufen mit biexponentieller Elimination für die extrem kurze Anstiegsphase eine dritte Exponentialfunktion angepasst werden. Mathematisch läßt sich dieses Problem nur schwierig lösen. Die Startwerte dazu müssen zum Teil graphisch ermittelt werden (RICHTER, O. 1980 - persönliche Mitteilung). Weiterhin wird der Maximalwert in seiner Höhe nur ungenügend berücksichtigt (Abb. 18), da in der Invasionsphase maximale Dichteänderungen innerhalb eines kurzen Zeitabschnittes von 10 Sekunden auftreten. Die bisherige Anzahl der Dichtewerte scheint zur Beschreibung der schnellen kinetischen Abläufe in der Invasionsphase nicht auszureichen. Eine Erhöhung der Anzahl der Messpunkte über 6 bis 7 Bilder pro Minute ist derzeit aus technischen Gründen nicht möglich.

Eine BATEMAN-Funktion mit langsamer Invasionsphase und monoexponentieller Eliminationsphase (Tumoren) läßt dagegen aus den Konstanten l_1 und l_2 eine Berechnung der Zeit des maximalen Dichtewertes zu. Dies erfolgt nach:

$$t_{max} = \frac{\ln \frac{l_2}{l_1}}{l_2 - l_1} \qquad (G_{15})$$

Die Mittelwerte der einzelnen t_{max} errechnen sich nach obiger Formel für:

Gruppe 1: 2,98 $\pm$ 3,13 Minuten

Gruppe 2: 2,99 $\pm$ 2,03 Minuten

Die hohe Standardabweichung, die eine Unterscheidung von Null nicht erkennen läßt, ist in beiden Gruppen Folge einer unzureichenden Erfassung der wahren maximalen Dichtewerte der Tumoren bedingt durch zu große Scanintervalle zum Zeitpunkt der erwarteten maximalen Dichtewerte von Tumoren.

Dichtemaximum in sec. nach KM Injektion (Bolus)

Organ	n	$\bar{m}$	SD ±	SEM
Aorta	41	11,5	5,3	0,8
V.cava	19	16,3	9,6	2,2
Milz	29	12,1	6,2	1,2
Leber	31	24,5	18,2	3,3
Niere	11	62,7	61,6	18,6
Tumoren	28	240,0	163,7	30,9

Tab. 8: Aufgrund des jeweiligen maximalen Dichtewertes jedes einzelnen Dichte/Zeitprofils ermitteltes mittleres Dichtemaximum in Sekunden nach Injektionsende aller ausgewerteten Patienten in Gruppe 1.

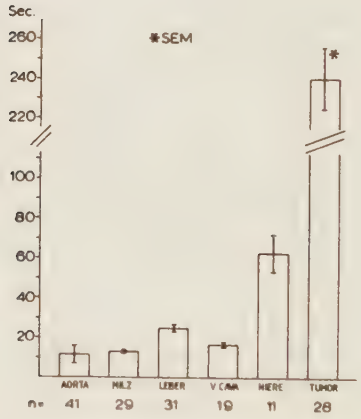


Abb. 19: Säulendiagramm des mittleren Dichtemaximums in Sekunden ± SEM von Aorta, Milz, Leber, Vena cava, Niere und Tumor auf der Basis der Mittelwerte aus Tab. 8. Tumoren zeigen vergleichbar mit Gefäßen und parenchymatösen Organen einen um das 4 (Niere), 10 (Leber), 20-21 (Aorta, Milz) -fach verzögerten Dichteanstieg.

Eine weitere Möglichkeit, die Invasionsphase für Gefäße, parenchymatöse Organe und Tumoren näherungsweise anzugeben, bietet die Bestimmung des Zeitpunktes (Sekunden) des maximalen Dichtewertes aus den Daten jeder individuellen Scanfolge. Die Mittelwerte mit Standardabweichung Standard Error of the Mean sind in Tab. 8 aufgelistet. Eine graphische Darstellung zeigt Abb. 19. Die so ermittelten Zeitintervalle der Invasionsphase zeigen für Aorta, Milz, Leber und Vena cava Werte von 11,5 bis 24,5 Sekunden. Die zeitlich versetzte Reihenfolge des Dichtemaximums der einzelnen Organe zur Aorta entspricht dagegen den Beobachtungen und ist mit der Physiologie der Blutzirkulation dieser Organe erklärbar. Die Tumoren weisen mit 240 $\pm$ 163 Sekunden (4,0 $\pm$ 2,73 min.) einen größenordnungsmäßig gleichen Wert auf wie die mathematische Berechnung des t_{max}, so daß letztere bei vorliegender Untersuchungstechnik (Bildsequenzfolge) keine Vorteile aufzuweisen scheint.

V. Diskussion

A. Pharmakokinetische Auswertung von dynamischen computertomographischen Untersuchungen

Aufgrund der vorgelegten Ergebnisse ist es möglich, dynamische Abläufe nach intravenöser Injektion eines nierengängigen, jodhaltigen Kontrastmittels computertomographisch zu erfassen. Die dazu notwendigen Kenntnisse über die Pharmakokinetik der Röntgen-Kontrastmittel unter besonderer Berücksichtigung der computertomographischen Anwendung sind von DEAN et al. (1977, 1978, 1980) und KORMANO et al. (1976, 1979) durch ihre tierexperimentellen Untersuchungen belegt. Ihre Ergebnisse zeigten:

1. Gewebe lassen sich in drei Kompartimente unterteilen, und zwar:
   - vaskuläres Kompartiment
   - interstitielles Kompartiment
   - zelluläres Kompartiment (siehe Abb. 1)

   Alle drei Kompartimente werden durch computer-tomographische Dichtemessungen erfasst. Da eine intrazelluläre Aufnahme von nierengängigen Kontrastmitteln - mit Ausnahme der Leberzelle - nicht besteht, spielen für dynamische Abläufe lediglich das vaskuläre und das interstitielle Kompartiment eine Rolle (DEAN 1977, DEAN et al. 1978).

2. Die Hälfte der intravenös injizierten Kontrastmittel diffundieren während der ersten Kreislaufpassage vom vaskulären in den interstitiellen Raum (DEAN 1978).

3. Das interstitielle Kompartiment ist der entscheidende Verteilungsraum von Kontrastmitteln und läßt sich computer-tomographisch erfassen (KORMANO et al. 1976).

4. Die Verteilungsvolumina von nierengängigen Kontrastmitteln variieren organspezifisch (KORMANO et al. 1976, KORMANO 1979, DEAN et al. 1977, DEAN et al. 1978).

5. Kontrastmittel lassen sich mikroradiographisch im interstitiellen Raum nachweisen (KORMANO et al. 1979).

Da sich nach intravenöser Injektion eines nierengängigen Kontrastmittels die dynamischen Vorgänge normalerweise nur im vaskulären und interstitiellen Raum abspielen (für die Leberzelle gilt ein anderer Mechanismus), lassen sich die pharmakokinetischen Abläufe in Anlehnung an das bewährte Zwei-Kompartiment-Modell aus der Pharmakokinetik erfassen und mathematisch beschreiben. Die Dichte/Zeitprofile der zehn tierexperimentellen Untersuchungen zeigen einen für die pharmakokinetischen Abläufe von Röntgenkontrastmitteln typischerweise biexponentiellen Kurvenverlauf sowohl für

die Gefäße als auch für die Leber bis zu einem Zeitpunkt von 30 Minuten nach Injektionsbeginn. Danach kommt es aufgrund der bereits diskutierten Besonderheiten der Hepatozyten (biliäre Elimination des Kontrastmittels) zu einem Dichteanstieg des Leberparenchyms. Dieses Verhalten ist jedoch abhängig von der Art des injizierten Kontrastmittels und dem Grad seiner Eiweißbindung (KORMANO et al. 1979). Weitere Untersuchungen sind dazu noch notwendig.

Die Dichteverläufe der Gefäße und der Leber lassen sich nach den gewählten pharmakokinetischen Berechnungen anpassen. Es besteht somit eine Möglichkeit, die individuellen Dichte/Zeitprofile mit Hilfe von Parametern auszudrücken.

GARDEUR et al. (1980) haben bei Patienten und an Hunden nach Bolusinjektion eines nierengängigen Kontrastmittels die zeitliche Änderung der Plasma/Jodkonzentration in der Aorta bestimmt und die Daten nach dem Zwei-Kompartiment-Modell ausgewertet. Computer-tomographisch erstellte Dichte/Zeitprofile liegen zum Vergleich nicht vor. Die angegebenen K_1- und K_2-Werte der Eliminationskurven von Jod aus dem Plasma lassen sich größenordnungsmäßig nicht mit den Eliminationskonstanten vergleichen, die aus den Dichte/Zeitprofilen der eigenen Tierexperimente errechnet wurden. Die Ursache dafür ist in den verschiedenen Untersuchungstechniken (lange Injektionszeit von 20 bis 50 Sekunden, fehlende Jodkonzentrationswerte in der Initialphase nach Kontrastmittelinjektion) zu suchen. Die von GARDEUR et al. (1980) ebenfalls beschriebene Differenz in den Elimina-

tionszeiten der Kontrastmittel zwischen Hunden und Mensch konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es zeigen die K_1- und K_2-Werte der Dichte/Zeitprofile für die Aorta keine signifikanten Unterschiede (Tab. 6 und 7).

WEGENER et al. (1980) haben bei Patienten die Jodkonzentrationsänderung in der Arteria iliaca externa nach Bolusinjektion eines nierengängigen Kontrastmittels gemessen und die gängigen pharmakokinetischen Parameter bestimmt. Die Halbwertszeiten lagen demnach für:

$t_{50}K_1$: 18 Sekunden

$t_{50}K_2$: ca. 10 Minuten

Die eigenen computer-tomographisch erhobenen Dichte/Zeitprofile der menschlichen Aorta zeigen nach pharmakokinetischer Anpassung Halbwertszeiten von:

$t_{50}K_1$: 20 Sekunden

$t_{50}K_2$: 18 Minuten

Die Abweichung der $t_{50}K_2$-Werte zwischen den Kollektiven ist möglicherweise Folge der unterschiedlichen zeitlichen Ausdehnung der eigenen Untersuchung von 20 bis 30 Minuten gegenüber 300 Sekunden bei WEGENER et al. (1980).

Die von GARDEUR et al. (1980) und WEGENER et al. (1980) erstellten Plasma/Konzentrationsverläufe von Jod nach Bolusinjektion sind mit den computer-tomographisch gemessenen Dichte/Zeitprofilen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Techniken vergleichbar. Auch die von WEGENER et al. (1980) errechneten Halbwertszeiten für die schnelle Verteilungsphase entsprechen den unter Zuhilfenahme der pharmakokinetischen Glei-

chungen errechneten Werte.

Da aus methodischen Gründen eine Bestimmung der Jodkonzentrationsänderung in parenchymatösen Organen (Milz, Leber) nicht möglich ist, besteht mit der dynamischen Computer-Tomographie ein nicht invasives Verfahren, durch jodhaltige Kontrastmittel bedingte Änderungen nicht nur in Gefäßen, sondern auch in parenchymatösen Organen zu erfassen und - wie in der vorliegenden Arbeit belegt - einer pharmakokinetischen Auswertung zu unterziehen.

DEAN et al. (1978), KORMANO et al. (1979) und NEWHOUSE et al. (1981) haben tierexperimentell die Verteilungsvolumina von Organen (Pankreas, Haut, Muskulatur, Leber) untersucht. Der prozentuale Anteil des extrazellulären Verteilungsvolumens am Gesamtvolumen des entsprechenden Gewebes variiert organspezifisch. Sie sehen daher in der Bestimmung des extrazellulären Verteilungsvolumens von Röntgenkontrastmitteln mit Hilfe der Computer-Tomographie einen entscheidenden Parameter für eine Gewebecharakterisierung (DEAN 1980, NEWHOUSE et al. 1981) Sollte die von DEAN (1980) angegebene Methode einen Weg darstellen, Gewebe über die Bestimmung des extrazellulären Verteilungsvolumen zu charakterisieren, bietet die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Auswertung computer-tomographisch gemessener Dichte/Zeitprofile nach pharmakokinetischen Gleichungen eine zusätzliche Möglichkeit die Verteilungsvolumina des Kontrastmittels zu berechnen (siehe Seite 30).

B. Charakterisierung maligner Tumoren

Über kontrastmittelkinetische Untersuchungen an Tumoren liegen bisher nur wenige Arbeiten vor. GADO et al. (1975), LEWANDER et al. (1978) haben bereits vor Jahren versucht, dynamische Abläufe in Tumoren des zentralen Nervensystems computer-tomographisch zu erfassen. Dies scheiterte an den langen Scanzeiten der damaligen Computer-Tomographie-Geräte der zweiten Generation von 2 1/2 Minuten pro Bild. Die Auswertung der computertomographischen Bilder war durch zahlreiche Artefakte beeinträchtigt. Die Autoren stellten jedoch fest, daß

1. Tumoren oder Metastasen des zentralen Nervensystems aufgrund einer defekten Blut/Hirnschranke vermehrt Kontrastmittel anreicherten (GADO et al. 1975, LEWANDER et al. 1978, HANDA et al. 1978),

2. die Kontrastmittelanreicherung (Dichtewerteanstieg) über den Einstrom des Kontrastmittels in den interstitiellen Raum erfolgte, der im zentralen Nervensystem 20mal höher war, als das vaskuläre Kompartiment, welches 5 % des Gesamtvolumens des Gehirns repräsentierte (LEWANDER et al. 1978). Nach GADO et al. (1975) betrug das Blutvolumen der von ihnen untersuchten Hirntumoren 7,8 bis 10,1 %. Der Verteilungsraum des Kontrastmittels war 3 bis 6mal größer als das Blutvolumen. TRAUPE et al. (1980) untersuchten an unterschiedlichen Hirntumoren die

Kinetik von Kontrastmittel und konnten in 11 von 12 Tumoren eine verzögerte Kontrastmittelaufnahme nach 5 Minuten feststellen.

Daraus folgert, daß bei Hirntumoren - wie auch bei lokalisierten Hirngewebsentzündungen - ein Defekt in der Blut/Hirnschranke besteht, der einen Kontrastmittelübertritt in den interstitiellen Raum des Tumors ermöglicht. Auch bei Hirntumoren scheint nach Bolusinjektion von Kontrastmittel ein verzögerter Dichteanstieg als Folge eines langsamen Kontrastmitteleinstroms zu bestehen, der von dem Grad der Vaskularisierung unabhängig ist.

YOUNG et al. (1978) haben tierexperimentell V_2-Sarkomzellen in den Hinterlauf von Kaninchen implantiert und über 120 Minuten ein Dichte/Zeitprofil mit Hilfe eines CT-Gerätes der zweiten Generation erstellt. Das erste CT-Bild wurde 5 Minuten nach Bolusinjektion von 2 ml eines nierengängigen Kontrastmittels/kg Körpergewicht angefertigt. Tumor und Blut zeigten beide nach 5 Minuten ihre maximalen Dichtewerte. Das Dichteprofil von Blut zeigte dagegen einen typischen biexponentiellen Abfall, während die Eliminationsphase des Tumors monoexponentiell war. Unter Kenntnis der eigenen Ergebnisse erlaubt es die von YOUNG et al. (1978) angewendete Untersuchungstechnik nicht, eine Charakterisierung des Tumors vorzunehmen, da Tumoren im Gegensatz zu Dichteänderungen in Gefäßen (Blut) durchschnittlich 4 bis 5 Minuten nach Kontrastmittelinjektion ihr Dichtemaximum erreichen. Die zur Differenzierung wich-

tige Invasionsphase innerhalb der ersten 5 Minuten wurde durch Messpunkte (Dichtewerte) nicht erfasst, da der erste Dichtewert 5 Minuten nach Kontrastmittelinjektion gemessen worden war.

TSCHAKERT (1980) hat Dichte/Zeitprofile von 20 Patienten mit Lebermetastasen erstellt und das zeitliche Dichteverhalten von Metastasen und normalem Lebergewebe 1, 5 und 10 Minuten nach Beginn der Kontrastmittelinjektion ausgewertet. Lebergewebe zeigte einen maximalen Dichteanstieg nach 1 Minute, die Metastasen wiesen dagegen einen verzögerten Anstieg mit einem Dichtemaximum nach 5 bis 10 Minuten auf.

Die pharmakokinetische Auswertung der eigenen Patienten zeigt, daß Röntgenkontrastmittel in extrakraniellen malignen Tumoren im Gegensatz zu denjenigen in Gefäßen und parenchymatösen Organen wie Leber und Milz, eine eigenständige Kinetik aufweisen. Dieses Phänomen läßt sich durch unterschiedliche pharmakokinetische Modelle beschreiben und mathematisch erfassen. Dieses scheint nach den Untersuchungen von TRAUPE et al. (1980) und eigenen Einzelbeobachtungen auch für Hirnmetastasen und einen Teil der primären Hirntumoren zuzutreffen. Der Grund für das charakteristische Verhalten maligner Gewebe ist letztlich unklar. Folgende Mechanismen können dabei eine Rolle spielen:

a. Der Grad der Vaskularisation maligner Gewebe verglichen mit parenchymatösen Organen

   Die der Anpassung der Dichte/Zeitprofile zugrundegelegte mathematische Gleichung G_{14} ist derjenigen

für den interstitiellen Raum (G_8) ähnlich. Es liegt deshalb nahe, den Dichte/Zeitverlauf der Tumoren mit dem des interstitiellen Raums zu vergleichen. Würde für Tumoren die Gleichung G_9 zur Charakterisierung von Geweben angewendet, ergibt sich die mathematische Beschreibung der Tumoren nach Gleichung G_{14}, wenn $\underline{a}$ gegen Null strebt, d.h. daß das die computer-tomographische Dichtemessung beeinflussende vaskuläre Signal sehr gering anzusetzen ist. Die bisherigen dynamischen computer-tomographischen Untersuchungen an malignen Tumoren haben - im Gegensatz zu Leber- oder Milzgewebe - bisher in der Frühphase nach Kontrastmittelinjektion keine Anfärbung von Gefäßen im Tumorgewebe gezeigt (Abb. 14). Lediglich die Randbezirke von Metastasen in der Leber weisen gelegentlich hypervaskularisierte Gewebsareale auf (TSCHAKERT 1980 und Abb. 14a). Für die These einer gefäßbedingten Ursache für das Dichte/Zeitverhalten von malignen Tumoren spricht die von YOUNG et al. (1979) beobachtete, initial kurzfristig vorhandene, jedoch inkonstant auftretende hyperdense Kontrastierung von Lebermetastasen bei intraarterieller Bolusinjektion von Kontrastmittel in die Arteria hepatica.

HANDA et al. (1978) und LEWANDER et al. (1979) sehen aufgrund ihrer Studien an Hirntumoren keinen Zusammenhang mit der Kontrastmittelanreicherung durch das Tumorgewebe und dem angiographisch ermittelten Gefäßreichtum. Weiterhin lassen sich nach den eigenen Daten maligne Tumoren mit unterschiedlicher

Histologie und damit Vaskularisierung (z.B. maligne Lymphome oder Adeno-Carcinome) nach dem gleichen pharmakokinetischen Modell anpassen.

b. Endotheldefekt der Gefäße

Der interstitielle Raum und die in ihm ablaufenden Konzentrationsänderungen sind der entscheidende Faktor in der computer-tomographisch durch Dichtemessungen erfaßbaren Dynamik von nierengängigen Röntgenkontrastmitteln.

Die computer-tomographisch beobachtete Kontrastmittelanfärbung von Hirnmetastasen, Hirntumoren und entzündlichen Gehirnbezirken bei fehlender Anfärbung des normalen Hirngewebes spricht für einen Übertritt des Kontrastmittels vom vaskulären in den interstitiellen Raum (LEWANDER et al. 1978, HANDA et al. 1978, GALANSKI et al. 1980, TRAUPE et al. 1980). Die Ursache besteht in einem Defekt der Blut/Hirnschranke, die normalerweise eine Diffusion des Kontrastmittels aus den Gefäßen in den interstitiellen Raum verhindert. Ein solches Verhalten ist auch für zahlreiche Medikamente (z.B. Antibiotika) bekannt, die bei bestehender Meningo-Enzephalitis eine zuvor nicht vorhandenen Liquorgängigkeit besitzen (OTTEN et al. 1975). LEWANDER et al. 1978 heben hervor, daß in extrakraniellen Läsionen der vaskuläre vom interstitiellen Raum durch eine Membran begrenzt ist, die keine Identität mit der Blut/Hirnschranke besitzt.

Es wäre deshalb denkbar, daß pathologische Verän-

derungen im Bereich des Gefäßdothels maligner Gewebe bestehen, die den Übertritt des Kontrastmittels vom vaskulären in den interstitiellen Raum beeinflussen können, indem die Diffusion zeitlich verzögert abläuft.

c. Zellmembran

Nierengängige Röntgenkontrastmittel können - mit Ausnahme der Leberzellen - nicht intrazellulär nachgewiesen werden (LAGEMANN 1975, 1976). Die Zellmembran verhindert eine Diffusion vom interstitiellen Flüssigkeitsraum in die Gewebezelle. Liegt dagegen eine Schädigung der Zellmembran vor, kann es zu einem Übertritt von Kontrastmittel durch die defekte Zellmembran kommen. NEWELL et al. (1980) konnten in Herzmuskelzellen von Hunden elektronenmikroskopisch Jod intrazellulär nachweisen, wenn 48 Stunden zuvor durch Ligatur einer Koronar-Arterie ein Myokardinfarkt erzeugt wurde. Neben dem intrazellulären Jodnachweis, der bei intaktem Herzmuskelgewebe nicht gelang, wurde zusätzlich noch ein deutlich veränderter Natrium/Kaliumquotient als Ausdruck einer Zellmenbranschädigung gefunden. Somit könnte als weitere Ursache der für maligne Gewebe unterschiedlichen Pharmakokinetik von nierengängigen Röntgenkontrastmitteln ein Membrandefekt der Tumorzelle selbst zugrundeliegen.

Daraus folgert, daß das charakteristische Verhalten maligner Tumoren nach intravenöser Bolusinjektion nie-

rengängiger Röntgenkontrastmittel durch drei verschiedene Faktoren beeinflußt werden kann. Weitere Untersuchungen zu diesem Komplex sind angezeigt, um die zugrundeliegenden Vorgänge aufzudecken.

C. Indikation zur dynamischen Computer-Tomographie

Eine Charakterisierung von Gewebe durch die computertomographische Dichtemessung allein ist nur in Ausnahmefällen möglich. So lassen sich Fettgewebe (Dichtewert: -60 bis -100), cystische Strukturen (Dichtewert: 0 bis +20) und Luft (Dichtewert: -1000) eindeutig als solche erkennen. Eine Differenzierung solider Strukturen wie z.B. Tumoren ist mit Hilfe der Dichtemessung nicht möglich. Die Anwendung von intravenös injizierbaren Kontrastmitteln erlaubt über die Dichtemessung eine Differenzierung von Gefäßen gegenüber soliden Strukturen. Die dynamische Computer-Tomographie bietet die Möglichkeit, eine weitergehende Gewebedifferenzierung vorzunehmen. Aufgrund eigener Erfahrungen an gutartigen Tumoren der Leber (Leberadenome, focal-noduläre Hyperplasie) und nach Untersuchungen von MÖDDER et al. (1981) sowie MAJEWSKI et al. (1981) zeigen diese einen initialen Dichteanstieg nach Bolusinjektion eines nierengängigen Kontrastmittels, wie er dem des normalen Lebergewebes entspricht. Die besondere Verhaltensweise maligner Tumoren nach Kontrastmittelinjektion läßt eventuell eine Differenzierung maligne-benigne mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu. Hierzu müssen

größere Zahlen dynamischer computer-tomographischer Untersuchungen sowohl maligner wie auch benigner Tumoren zu einer abschließenden Klärung führen.

Nach den bisherigen Erfahrungen zeigen bestimmte Gewebestrukturen im Computer-Tomogramm nach Kontrastmittel-Bolusinjektion ein computer-tomographisch charakteristisches Verhalten. Cysten, Nekrosen und Abszesse weisen keine Dichteänderung auf. Hämangiome lassen je nach Größe eine unmittelbare Gewebekontrastierung der Randzone erkennen. Der Tumor färbt sich im weiteren Verlauf von peripher nach zentral an. Auch hier muß die Anwendung der dynamischen Computer-Tomographie an einer größeren Zahl zeigen, ob sich dieses Verhalten durch typische Dichte/Zeitprofile im Sinne einer Gewebecharakterisierung erfassen läßt.

D. Strahlenbelastung computer-tomographischer Untersuchungen

Da es sich bei der Computer-Tomographie um die medizinische Anwendung von Röntgenstrahlen handelt, muß die pro Untersuchung auftretende Strahlenbelastung bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

In Zusammenarbeit mit Herrn Dr. K. EWEN (Zentralstelle für Sicherheitstechnik, Strahlenschutz und Kerntechnik der Gewerbeaufsicht des Landes Nordrhein-Westfalen) wurden am CT-Gerät der Universität Düsseldorf (Somatom 2 der Firma Siemens AG, Erlangen) Dosismessungen am Alderson-Rando-Phantom unter Verwendung von

LiF-Thermoluminiszenzdosismetern vorgenommen, um die somatische und genetische Strahlenbelastung von unterschiedlich computer-tomographisch untersuchten Körperregionen zu bestimmen, und sie mit denen konventioneller Röntgenverfahren aus der Literatur zu vergleichen.

Am Alderson-Rando-Phantom wurden CT-Untersuchungen von Schädel, Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt. Anzahl der erforderlichen Transversalschichten sowie die Untersuchungsparameter (KV, mAs, Schichtdicke, Untersuchungszeit, Tischvorschub) basierten auf eigenen Erfahrungen und Durchschnittswerten bisheriger Untersuchungen des Routineprogramms. Dabei wurden die Hautoberflächendosis, Organdosis von Schilddrüse, Knochenmark, Lunge und Brustdrüse sowie die Gonadendosis getrennt nach Schädel-, Thorax-, Abdomen- und Becken-Computer-Tomogramm sowie Übersichtsscan (Topogramm) gemessen.

Die Strahlenbelastung einer Körperregion durch eine computer-tomographisch erstellte Transversalschicht wird üblicherweise als Oberflächendosis der Haut angegeben. Sie beträgt nach eigenen Messungen für das verwendete CT-Gerät bei einer Schichtdicke von 8 mm 760 mrd/Transversalschicht bei 125 KV, 230 mAs und 5 Sekunden Untersuchungszeit (Abb. 20). Werden einzelne Schichten in kontinuierlicher Folge mit einem der Schichtdicke entsprechenden Abstand aneinandergereiht, führen Streustrahlung und Überlappung der Dosisprofile zu einer Erhöhung der Strahlendosis um das 1,9-fache auf 1440 mrd (Abb. 20). Bei diskontinuierlicher Schichtung entspricht die Strahlenbelastung einer Körper-

region derjenigen einer Einzelschicht. (760 mrd) - Abb. 20.

Die bei CT-Untersuchungen verschiedener Körperregionen auftretenden Organ- und Gonadenbelastungen sind in Tab. 9 zusammengestellt und wurden entsprechenden Strahlenbelastungen konventioneller Röntgenuntersuchungen gegenübergestellt (Tab. 10).

Oberflächendosen bei CT - Untersuchungen in mrd. (125 kV und 230 mAS)

(Eigene Messungen zusammen mit Dr.Ewen, Zentralstelle für Sicherheitstechnik Düsseldorf)

Abb. 20: Oberflächendosis bei CT-Untersuchungen.

Untersuchung	Schicht-breite (mm)	kV	mAs	Zahl der Schichten	Organdosen (mrd)					
					Schild-drüse	weibl. Brust	Lunge	Knochen-mark	Ovarien	Hoden
Schädel	8	125	460	10	110	19	19	470	1,3	< 1
Thorax	8	125	230	25	1220	2120	2120	430	7,0	3,0
Abdomen	8	125	230	34	43	580	580	980	790	130
Ganzkörper - übersicht Topogramm		125	40 (ap) 80 (lat)		1,0	13	13	17	23	17

Organdosen bei CT - Untersuchungen.

Eigene Messungen am Somatom 2 mit CaF - Thermolumineszenz - Dosimetern.

(Zusammen mit Dr. Ewen, Zentralstelle für Sicherheitstechnik - Düsseldorf)

Tab. 9: Organdosen bei CT-Untersuchungen.

Organdosen bei Röntgenaufnahmen und CT - Untersuchungen

Untersuchungsart	Organdosen (mrd) Schilddrüse	Brust	Lunge	Knochenmark
Schädel (Aufnahmen)	62,0	2,7	2,3	24,4
Schädel (CT)	110	19	19	470
Rippen	98,0	722,9	169,2	65,0
Thorax (Aufnahmen)	11,6	21,4	15,0	2,8
Thorax (CT)	1220	2120	2120	430
Nieren u. Gallenblase a.p.	0,3	1,5	18,3	1,8
Übersichtsaufnahme Magen	0,2	1,1	27,9	28,0
Übersichtsaufn. Bauchorgane	0,7	2,3	40,0	66,0
HWS	465,2	344,8	28,5	4,9
BWS	106,4	1380	362,6	64,0
LWS	1,6	7,0	40,3	90,0
Becken a.p.	0,1	2,5	6,1	27,0
Abdomen (CT)	43	580	580	980

Tab. 10: Organdosen bei CT-Untersuchungen und Röntgenaufnahmen.

Die unterschiedlich angegebenen Dosiswerte für die Gonadenbelastung sind nach der Literatur durch nicht vergleichbare Untersuchungstechniken, variierende Folientypen sowie divergierende Angaben über Bildzahl, Durchleuchtungszeit und der Angabe, ob die Hoden in den Nutzstrahl einbezogen waren oder nicht, bedingt (Tab. 11).

Untersuchungsart	Gonadendosis (mrd)		Autor
	Hoden	Ovarien	
Schädel ap, lat.	0,75 - 4,0		EWEN (1975)
Schädel - CT (10 Schichten)	< 1,0	1,3	EWEN (1980)
Thorax pa, lat.	3,7	7,1	EWEN (1972)
Thorax pa	0,038 - 0,215	0,047 - 0,459	SCHWEGLER (1979)
Thorax - CT (25 Schichten)	3,0	7,0	EWEN (1980)
Ganzkörperübersicht ap, lat. (Topogramm)	17	23	EWEN (1980)
Abdomen + Becken - CT 34 Schichten	130	790	EWEN (1980)
i.v. Urogramm	240	624	OTTO (1977)
	14	516	EWEN (1972)
	630*	615	EWEN (1975)
Magen - Darm - Passage	35	57	EWEN (1972)
	40	200	EWEN (1975)
Kontrasteinlauf	285	1050	EWEN (1975)
Beckenübersicht ap	770*	350	EWEN (1975)
LWS	65	75	EWEN (1975)
BWS	2	1	EWEN (1975)
Renovasographie	40	45	EWEN (1975)
	66	311	
	0,1 - 2,8 pro Aufn.	4 - 400 pro Aufn.	VANA (1980)
Beckenarteriographie	300	1100	EWEN (1975, 1979)
abdom. Angiographie	880*	530	EWEN (1975)
cardiovasc. Angiographie	bis 25	bis 76	SCHMITT (1978)
ERCP	75	157	ALLMELING (1976)
(retrograde Gangdarstellung)	0,1 - 2,8 pro Aufn.	40 - 320 pro Aufn.	VANA (1980)

* Hoden im Nutzstrahlbereich

Tab. 11: Gonadendosis bei CT-Untersuchungen und Röntgenaufnahmen.

Werden CT-Untersuchungen zunächst ohne und zusätzlich nach intravenöser Kontrastmittelinjektion durchgeführt, müssen die Dosiswerte einer kontinuierlichen Schichtung verdoppelt werden. Routinemäßig durchgeführte CT-Untersuchungen an der CT-Abteilung der Universität Düsseldorf ergeben folgende Oberflächenbelastung der Haut (125 KV, 230 mAs, 5 Sekunden Untersuchungszeit pro Bild und 8 mm Schichtdicke):

Ohne Kontrastmittel (diskontinuierliche Schichtung)	0,760 rd
Mit Kontrastmittel (kontinuierliche Schichtung)	1,440 rd
Gesamtbelastung	2,200 rd

Die Kombination von diskontinuierlicher und kontinuierlicher Schichtfolge wird für CT-Untersuchungen des Abdomens, des Beckens sowie des Abdomens und des Bekkens durchgeführt.

Ohne Kontrastmittel (kontinuierliche Schichtung)	1,440 rd
Mit Kontrastmittel (kontinuierliche Schichtung)	1,440 rd
Gesamtbelastung	2,880 rd

Dieses Verfahren wird bei Untersuchungen von Herz und Mediastinum, des Schädels, des Halses, der Schilddrüse und der Extremitäten angewendet.

Ohne Kontrastmittel	1,440 rd
(kontinuierliche Schichtung)	

Dieses Verfahren wird bei Thoraxuntersuchungen zur Beurteilung des Lungenparenchyms und bei Wirbelsäulenuntersuchungen durchgeführt.

Für dynamische CT-Untersuchungen gilt:

a. Gruppe 1 und 2

Ohne Kontrastmittel	0,760 rd
(diskontinuierliche Schichtung)	
Mit Kontrastmittel	8,300 rd
(dynamische CT - 11 Scans)	
Gesamtbelastung	9,060 rd

b. Gruppe 3

Ohne Kontrastmittel	0,760 rd
(diskontinuierliche Schichtung)	
Mit Kontrastmittel	18,240 rd
(dynamische CT - 24 Scans)	
Gesamtbelastung	19,000 rd

Die pro Einzeluntersuchung in der Computer-Tomographie anfallende genetische und somatische Strahlenbelastung verschiedener Organe zeigt Tab. 9. Wird eine Untersuchung zuerst ohne und dann mit intravenöser Kontrastmittelanwendung durchgeführt, müssen die angegebenen Strahlenbelastungswerte der Gonaden verdoppelt werden.

Der Vergleich von Organ- und Gonadendosis von Standard-Röntgenuntersuchungen des Thorax und Schädels sowie der Computer-Tomographie zeigt, daß die Computer-Tomographie eine deutlich höhere Strahlenbelastung mit sich bringt und deshalb diese diagnostischen Verfahren nicht ersetzen kann. Bei invasiven Untersuchungsverfahren (Angiographie, retrograde Gangdarstellung - ERCP) sind die Organbelastungen der Computer-Tomographie mit denen der konventionellen Verfahren vergleichbar. Die genetische Dosis zeigt für die Computer-Tomographie teilweise deutlich niedrigere Dosiswerte, als sie für angiographische Untersuchungsverfahren gemessen worden sind (McCULLOUGH et al. 1978, VRANA et al. 1978, MÖDDER et al. 1979). Die Einbeziehung der Computer-Tomographie in die radiologische Diagnostik führt für zahlreiche Indikationsbereiche zu einer Verbesserung und Spezifizierung der Information. Die Gesamtbelastung des Patienten wird nicht selten reduziert, da durch ihre Anwendung häufig auf die Durchführung strahlenbelastender Untersuchungen (z.B. Angiographie) verzichtet werden kann (BRASCH et al. 1978, EWEN et al. 1979, EVENS et al. 1980).

MARGULIS (1980) hat die Strahlenbelastung eines Patienten berechnet, wenn zur Abklärung eines Lebertumors die Computer-Tomographie in die Diagnostik einbezogen wird (Tab. 12). Die Daten zeigen, daß die Strahlenbelastung durch die Computer-Tomographie deutlich geringer ist, als die Summe der zur Diagnosestellung angewendeten konventionellen Untersuchungsverfahren.

Die für die Gruppe 3 angegebene Strahlenbelastung der

Körperoberfläche durch die dynamische Computer-Tomographie liegt mit ca. 19 rd in der Größenordnung einer abdominalen Angiographie (BRASCH et al. 1978).

Es bleibt zu prüfen, ob die angewendete Zahl von 25 Scans zur Gewebedifferenzierung bzw. -charakterisierung notwendig ist, oder ob durch eine geringere Zahl an Meßpunkten eine gleichwertige Aussage möglich ist.

Strahlenbelastung der Haut bei der Diagnostik eines Lebertumors

1975	Untersuchung	Haut - Dosis
	Abdomenübersicht	0,5 rd
	i.v. Cholangiogramm	2,0 rd
	i.v. Pyelogramm	2,5 rd
	MDP und Dünndarmpassage	8,5 rd
	Kontrasteinlauf	8,0 rd
	ERCP	5,0 rd
	Angiographie	20,0 rd
	Gesamtdosis	46,5 rd
1979	Abdomenübersicht	1,0 rd
	Ultraschall	-
	CT (Leber)	2,0 rd
	Gesamtdosis	3,0 rd

Tab. 12: Strahlenbelastung der Haut bei der Diagnostik eines Lebertumors.
(nach A. R. Margulis (1980)).

E. Schlußfolgerungen

Schlußfolgerungen ergeben sich in Beantwortung der auf Seite 39 gestellten Fragen:

zu a. Dynamische computer-tomographische Untersuchungen sind in der klinischen Diagnostik anwendbar. Sie erlauben unter Verwendung von nierengängigen Röntgenkontrastmitteln die Erfassung dynamischer Vorgänge in Organen und Gefäßen. Eine Vereinfachung der Methode besteht in der Automatisierung des Untersuchungsvorganges, sowie der nachfolgenden Auswertung. Die dazu notwendigen Zusatzausrüstungen sind erhältlich.

zu b.

+ c. Die unter Verwendung von nierengängigen, jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln computer-tomographisch messbaren dynamischen Abläufe sind durch Dichte/Zeitprofile darzustellen. Diese Dichte/Zeitprofile lassen sich durch pharmakokinetische Modelle anpassen und mit Hilfe von numerischen Parametern charakterisieren. Dieses Verfahren erlaubt eine individuelle Auswertung der Dichte/Zeitprofile.

zu d. Die Dichte/Zeitprofile von malignen Tumoren sind gegenüber den Dichte/Zeitprofilen von Gefäßen und parenchymatösen Organen dadurch charakterisiert, daß sie an ein anderes pharmakokinetisches Modell mit langsamer Invasionsphase und monoexponentieller

Eliminationsphase angepaßt werden können. Dieses Verhalten scheint charakteristisch für maligne Läsionen zu sein.

zu e. Nach den bisherigen Daten ist der Verlauf der Dichte/Zeitprofile für maligne Tumoren unabhängig von der Histologie. Inwieweit die l_1- und l_2-Werte durch die Art eines Tumors beeinflußt werden können, müssen weitere Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen klären.

zu f. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse und Erfahrungen kann für die dynamische computer-tomographische Untersuchung maligner Tumoren folgende Empfehlung gegeben werden:

- Intravenöse Bolusinjektion eines nierengängigen jodhaltigen Röntgenkontrastmittels.
- Die Kontrastmittelmenge soll einem Dosisäquivalent von 0,4 bis 0,6 g Jod/kg Körpergewicht entsprechen und
- eine konstante Injektion innerhalb von 15 bis 30 Sekunden aufweisen.
- Technische Parameter:

  4 Bilder pro Minute in den ersten 120 Sekunden nach Injektionsbeginn und

  1 Bild pro Minute bis zu 600 Sekunden sowie

  1 Bild nach 15 Minuten.

Die Indikationen zur dynamischen Computer-Tomographie sind:

- Gewebedifferenzierung
  (maligne - benigne)
- Gewebecharakterisierung
  (Hämangiom, Cysten, Nekrosen,
  Transplantatnieren?)

Die Strahlenbelastung der dynamischen Computer-Tomographie ist mit derjenigen abdomineller Angiographien vergleichbar. Sie verhindert zur Zeit noch die Anwendung der dynamischen Computer-Tomographie bei gutartigen, diffusen Parenchymerkrankungen von Organen (z.B. Leber, Pankreas, Niere?).
Weitere Untersuchungen zu diesen Komplexen sind angezeigt.

VI. Perspektiven der dynamischen Computer-Tomographie in der Onkologie

Die vorgelegte Methode zur Charakterisierung maligner Tumoren durch Erfassung der Pharmakokinetik von nierengängigen Röntgenkontrastmitteln eröffnet ein neues Anwendungsgebiet der computer-tomographischen Diagnostik. Weitere Studien sind notwendig, um Wert, Aussagekraft und Anwendungsbereich zu definieren. Mit Hilfe der gegenwärtigen technischen Möglichkeiten einer elektronisch gesteuerten dynamischen Computer-Tomographie in Verbindung mit einer zeitlich konstanten Injektionstechnik über einen automatischen Injektor muß unter standardisierten Bedingungen eine pathologisch-anatomisch/computer-tomographische Korrelation erfolgen. Weiterhin sind zeitliche Ausdehnung der Untersuchung, Scanfrequenz und damit Anzahl der Bilder unter Berücksichtigung einer minimalen Strahlenbelastung festzulegen, um gegebenenfalls eine Anwendung des Verfahrens auch auf nicht maligne Organerkrankungen (z.B. Leberparenchymschäden) zu diskutieren.

Das bisherige Auswerteverfahren berücksichtigt derzeit nicht individuelle Unterschiede in der Kreislaufzeit, die einen Einfluß auf den Verlauf der Dichte/Zeitprofile haben dürfte. Eine Normierung der Kontrastmittelprofile, z.B. auf die zeitliche Dichteänderung der Aorta als ein empfindlicher Repräsentant der Kreislaufzeit, wäre wünschenswert, um pathologische Gewebeveränderungen zu objektivieren. Ferner kann die Entwicklung neuerer, evtl. gewebespezifischer Kontrastmittel die computer-tomogra-

phische Diagnostik in der Onkologie bereichern. Erste Ansätze dazu bestehen in der Erprobung von Kontrastmitteln unter Verwendung von seltenen Erden und Liposomen (SELTZER et al. 1979, SELTZER et al. 1980) sowie auf kolloidaler Basis (VIOLANTE et al. 1980).

Eine Grundvoraussetzung der dynamischen Computer-Tomographie besteht in einer Mitarbeit des Patienten, da er während eines Scanvorgangs nicht atmen darf und seine Atmung den vorgegebenen Interscanzeiten von 10 Sekunden anpassen muß bzw. die gleiche Atemlage einhalten muß, um Verschiebungen zu vermeiden. Darin liegt auch eine Einschränkung in der Anwendung des Verfahrens bei kleinen Läsionen im Oberbauch/Thoraxbereich (z.B. Lebermetastasen unter 2 cm Durchmesser). Durch atembedingte Änderungen der Scanebene können durch Teilvolumeneffekte ("partial volume"-Effekte) der Läsion mit dem umgebenden Gewebe "verfälschte" Dichtewerte gemessen werden.

VII. Zusammenfassung

Die medizinische Diagnostik ist seit Einführung der Computer-Tomographie nicht nur für den Patienten erträglicher und risikoärmer geworden, sondern führt besonders in der Onkologie zu einer umfassenden Information über Lage, Ausdehnung und Topographie von Tumoren. Sie stellt ferner ein empfindliches Diagnostikum in der Verlaufskontrolle dar.

Die modernen Fächerstrahl/Rotationsgeräte besitzen eine tolerable Strahlenbelastung wie der Vergleich eigener Meßergebnisse mit denen konventioneller Röntgenuntersuchungen zeigt. Die für den Patienten anfallende Organ- und Gonadendosis von Routineuntersuchungen ist mit der Strahlenbelastung von invasiven Röntgenuntersuchungen (z.B. Angiographie) vergleichbar und liegt sogar zum Teil deutlich darunter.

Die Verwendung von nierengängigen, jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln führt zu einer Differenzierungsmöglichkeit von Geweben aufgrund ihrer unterschiedlichen Kontrastmittelkinetik und hat entscheidend zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft beigetragen. Aus diesem Grund ist die Injektion nierengängiger Röntgenkontrastmittel für viele Fragestellungen besonders im Ganzkörperbereich Bestandteil von routinemäßig durchgeführten CT-Untersuchungen. Die intravenöse Bolusinjektion eines Gesamtjodgehaltes von 20 bis 40 g Jod pro Untersuchung setzt sich zunehmend durch, da sie entscheidende Vorteile aufweist und die Nebenwirkungsrate im Vergleich mit Infu-

sionsverfahren nicht höher angegeben wird.

Die lineare Abhängigkeit der Jodkonzentrationsänderung in Geweben und Gefäßen vom Dichteverhalten nach intravenöser Bolusinjektion von Röntgenkontrastmitteln ermöglicht die Erfassung dynamischer Abläufe in Organen mit Hilfe der Computer-Tomographie. Die Pharmakologie der Kontrastmittel erlaubt die Anwendung des offenen Zwei-Kompartiment-Modells aus der Pharmakokinetik. Dieses wurde zunächst tierexperimentell an Hunden belegt und später in die klinische Diagnostik übernommen. Dabei zeigt sich, daß sich maligne Tumoren mathematisch anders definieren lassen, als Gefäße und Gewebe. Computererstellte Kurvenvergleiche zeigen eine gute Anpassung an die computertomographisch gemessene Dichte/Zeitprofile. Die Gründe für das unterschiedliche pharmakokinetische Verhalten von Tumoren einerseits und Gefäßen und parenchymatösen Organen andererseits sind derzeit noch unklar und unterliegen möglicherweise einem multifaktoriellen Mechanismus. Die pharmakokinetische Anpassung der Kontrastmitteldynamik erlaubt eine individuelle Auswertung der einzelnen Dichte/Zeitprofile, die in ihrem jeweiligen Verlauf durch entsprechende Parameter charakterisiert sind. Weitere Untersuchungen zur Optimierung der dynamischen Computer-Tomographie sind notwendig, um dieser Methode breite diagnostische Anwendung im Hinblick auf eine Gewebedifferenzierung und/oder -charakterisierung zu ermöglichen.

VIII. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1	Seite 12
Abbildung 2	Seite 18
Abbildung 3	Seite 19
Abbildung 4	Seite 25
Abbildung 5	Seite 29
Abbildung 6	Seite 37
Abbildung 7	Seite 47
Abbildung 8	Seite 54
Abbildung 9	Seite 60
Abbildung 10	Seite 63
Abbildung 11	Seite 63
Abbildung 12 a-e	Seite 69
Abbildung 13 a-e	Seite 70
Abbildung 14 a	Seite 71
Abbildung 14 b	Seite 72
Abbildung 14 c	Seite 73
Abbildung 14 d	Seite 74
Abbildung 14 e	Seite 75
Abbildung 15	Seite 78
Abbildung 16	Seite 79
Abbildung 17	Seite 81
Abbildung 18	Seite 81
Abbildung 19	Seite 84
Abbildung 20	Seite 101

Tabelle 1 Seite 47
Tabelle 2 Seite 52
Tabelle 3 Seite 54
Tabelle 4 Seite 55
Tabelle 5 Seite 56

Tabelle 6 Seite 64
Tabelle 7 Seite 78
Tabelle 8 Seite 84
Tabelle 9 Seite 101
Tabelle 10 Seite 102

Tabelle 11 Seite 103
Tabelle 12 Seite 107

IX. Verzeichnis der Gleichungen

Gleichung 1	Seite 27
Gleichung 2	Seite 27
Gleichung 3	Seite 27
Gleichung 4	Seite 27
Gleichung 5	Seite 28
Gleichung 6	Seite 28
Gleichung 7	Seite 58
Gleichung 8	Seite 58
Gleichung 9	Seite 59
Gleichung 10	Seite 61
Gleichung 11	Seite 61
Gleichung 12	Seite 66
Gleichung 13	Seite 67
Gleichung 14	Seite 68
Gleichung 15	Seite 83

X. Literaturverzeichnis

ALFIDI,R.J.
HAAGA,J.R.
HAVRILLA,T.R.
PEPE,R.G.
COOK,S.A.:
Computed Tomography of the Liver.
Am.J. Roentgenol. 127: 69 - 74
(1976)

ALLMELING,K.-O.
SOEHENDRA,N.
WEHLING,H.
LÖHR,H.:
Strahlenbelastung von Patienten und strahlenexponiertem Personal bei der endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatikographie.
Röntgen-Bl. 29: 565 - 569 (1976)

AMBROSE,J.:
Computerized transverse axial scanning (tomography): Part 2. Clinical application.
Brit. J.Radiol. 46: 1023 - 1047 (1973)

ANSELL,G.:
Adverse Reactions to Contrast Agents. Scope of Problem.
Invest. Radiol. 5: 374 - 384 (1970)

BARKE, R.:
Experimentelle Untersuchungen mit J^{131}-Visotrast.
Radiol. diagn. 4: 427 - 435 (1963)

BECKER, J.A.
GREGOIRE,A.
BERDON,W.
SCHWARTZ,D.:
Vicarious Excretion of Urographic Media
Radiology 90: 243 - 248 (1968)

BRASCH,R.C.
BOYD,D.P.
GOODING,C.A.:
Computed Tomographic Scanning in Children: Comparison of Radiation Dose and Resolving Power of Commercial CT Scanners.
Am.J. Roentgenol. 131: 95 - 101 (1978)

BROOKS,R.A.
DI CHIRO,G.:
Theory of Image Reconstruction in Computed Tomography.
Radiology 117: 561 - 572 (1975)

CORMACK,A.M.: Representation of a Function by Its Line Integrals with Some Radiological Applications.
J.Appl.Physics 34: 2722 - 2727 (1963)

CORMACK,A.M.: Representation of a Function by Its Line Integrals with Some Radiological Applications II.
J.Appl.Physics 35: 2908 - 2913 (1964)

CORMACK,A.M.: Early Two-Dimensional Reconstruction (CT Scanning) and Recent Topics Stemming from it.
J.Comp.Ass.Tomogr. 4: 658 - 664 (1980)

DAVIS,J.M.
DAVIS,K.R.
NEWHOUSE,J.
PFISTER,R.C.: Expanded High Iodine Dose in Computed Cranial Tomography: A Preliminary Report.
Radiology 131: 373 - 380 (1979)

DEAN,P.B.
KORMANO,M.: Intravenous Bolus of ^{125}I Labeled Meglumine Diatrizoate. Early extravascular distribution.
Acta Radiol.Diagn. 18: 293 - 304 (1977)

DEAN,P.B.
KORMANO,M.: Intra-Arterial Bolus of ^{125}I Labeled Meglumine Diatrizoate. Early extravascular distribution.
Acta Radiol.Diagn. 18: 425 - 432 (1977)

DEAN,P.B.: The Influence of Concentration and Dose upon the extravascular distribution of Intra-Arterially Injected Meglumine Diatrizoate.
Fortschr.Röntgenstr. 127: 63 - 68 (1977)

DEAN,P.B.: Early Pharmacokinetics of an intravascular contrast medium.
Academic Dissertation, Medical Faculty of the University of Turku. (Finnland) - (1977)

DEAN,P.B.
KIVISAARI,L.
KORMANO,M.: The Diagnostic Potential of Contrast Enhancement Pharmacokinetics.
Invest. Radiol. 13: 533 - 540 (1978)

DEAN,P.B.: Extravascular distribution of intravascular meglumine diatrizoate: effect of concentration and dose.
Ann.Radiol. 21: 303 - 305 (1978)

DEAN,P.B.
VIOLANTE,M.R.
MAHONEY,J.A.: Hepatic CT Contrast Enhancement: Effect of Dose, Duration of Infusion, and Time Elapsed Following Infusion.
Invest.Radiol. 15: 158 - 161 (1980)

DEAN,P.B.: Pharmacokinetics of Contrast Media in CT.
11. Symposium über aktuelle Probleme der diagnostischen Radiologie.
"Computertomography - contrast enhancement und dynamic scanning."
Bern 6.9.1980

DENGLER,H.J.: Pharmakokinetik heute - eine Bilanz.
Internist 19: 333 - 339 (1978)

DENNEBERG,T.: Distribution and elimination of ^{131}I Labeled hypaque.
Acta Scand. 179 Suppl.442, 1 - 134 (1966)

DOUST,B.D.
REDMAN,H.C.: The Myth of 1 ml/kg in Angiography.
A Study to Determine the Relationship of Contrast Medium Dosage to Complications.
Radiology 104: 557 - 560 (1972)

ELKE,M.
FERSTL,A.:
Notfallsituation in der Röntgendiagnostik.
G.Thieme Verlag Stuttgart (1974)

EVENS,R.G.:
The Economics of Computed Tomography: Comparison with Other Health Care Costs.
Radiology 136: 509 - 510 (1980)

EWEN,K.
SCHMITT,G.
KAUFMANN,H.:
Gonadenexpositionen bei drei röntgendiagnostischen Standarduntersuchungen. (Magen-Dünndarm-Passagen, Thoraxübersichtsaufnahmen, Urogramme)
Fortschr. Röntgenstr. 116: 808 - 817 (1972)

EWEN,K.
SCHMITT,G.:
Grundlagen des praktischen Strahlenschutzes an medizinischen Röntgeneinrichtungen.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1975)

EWEN,K.:
Ergebnisse von Dosismessungen an Patienten und beruflich strahlenexponierten Personen.
Radiol.diagn. 20: 647 - 654 (1979)

EWEN,K.
STEINER,H.
JUNGBLUT,R.
GÜNTHER,D.
SCHOPPE,W.D.:
Die Bestimmung von Organdosen bei Röntgenaufnahmen und computertomographischen Untersuchungen sowie die Berechnung der somatisch signifikanten Dosisindizes.
Fortschr.Röntgenstr. 133: 425 - 429 (1980)

FUCHS,W.A.
VOCK,P.
HAERTEL,M.:
Pharmakokinetik intravasaler Kontrastmittel bei der Computer-Tomographie.
Radiologe 19: 90 - 93 (1979)

GADO,M.H.
PHELPS,M.E.
COLEMAN,R.E.:
An Extravascular Component of Contrast Enhancement in Cranial Computed Tomography.
Part I: The Tissue-Blood Ration of Contrast Enhancement.
Radiology 117: 589 - 593 (1975)

GADO,M.H.
PHELPS,M.E.
COLEMAN,R.E.:
An Extravascular Component of Contrast Enhancement in Cranial Computed Tomography.
Part II: Contrast Enhancement and the Blood-Tissue Barrier.
Radiology 117: 595 - 597 (1975)

GALANSKI,M.
CRAMER,B.M.
DREWES,G.:
Möglichkeiten der Kontrastmittelanwendung bei der Computertomographie.
Fortschr.Röntgenstr. 132: 139 - 144 (1980)

GARDEUR,D.
LAUTROU,J.
MILLARD,J.C.
BERGER,N.
METZGER,J.:
Pharmacokinetics of Contrast Media: Experimental Results in Dog and Man with CT Implications.
J.Comp.Ass.Tomogr. 4: 178 - 185 (1980)

GLADTKE,E.
HATTINGBERG,V.:
Pharmakokinetik
Springer Verlag Heidelberg (1973)

GREENBLATT,D.J.
KOCH-WESER,J.:
Clinical Pharmacokinetics
New Engl.J.Med. 293: 702 - 705 Teil 1 (1975)
293: 964 - 970 Teil 2 (1975)

HANDA,J.
MATSUDA,I.
HANDA,H.
NAKANO,Y.
KOMURO,H.
NAKAJIMA,K.:
Extravascular Iodine in Contrast Enhancement with Computed Tomography.
Neuroradiology 15: 159 - 163 (1978)

HAYMAN,L.A.
EVANS,R.A.
HINCK,V.C.:
Rapid High Dose (RHD) Contra Cranial Computer-Tomography: A Concise Review of Normal Anatomy.
J.Comp.Ass.Tomogr. 3: 147 - 154 (1979)

HESSEL,S.J.
ADAMS,D.F.
JUDY,P.F.
FISHBEIN,M.C.
ABRAMS,H.L.:
Detection of Myocardial Ischemia in Vitro by Computed Tomography.
Radiology 127: 413 - 418 (1978)

HOUNSFIELD,G.N.:
A Method of an apparatus for examination of a Body by radiation such as X or gamma radiation.
Patentschrift 128 3915 (1968)
The Patent Office London

HOUNSFIELD,G.N.:
Computerized transverse axial scanning (tomography):
Part I: Description of system.
Brit.J.Radiol. 46: 1016 - 1022 (1973)

HOUNSFIELD,G.N.:
Historical Notes on Computerized Axial Tomography.
J.Canad.Ass.Radiol. 27: 135 - 142 (1976)

HOUNSFIELD,G.N.:
Computed Medical Imaging.
Nobel Lecture, December 8, 1979
J.comp.Ass.Tomogr. 4: 665 - 674 (1980)

HÜBENER,K.-H.: Computertomographische Densitometrie von Leber, Milz und Nieren bei intravenös verabreichten lebergängigen Kontrastmitteln in Bolusform.
Fortschr.Röntgnestr. 129: 289 - 297 (1978)

HÜBENER,K.-H.
KLOTT,K.J.: "Statisches" und dynamisches Kontrastmittelenhancement der Körperstamm-Computer-Tomographie. (Ortsauflösung, Angio - CT, Sequenz - CT)
Fortschr.Röntgenstr. 133: 347 - 354 (1980)

JENSEN,N.
DORPH,S.: Adverse reactions to urographic contrast medium. Rapid versus slow injection rate.
Brit.J.Radiol. 53: 659 - 661 (1980)

KIRSCHNER,H.
BURMESTER,U.
STRINGARIS,K.: CT - Tomometrie
2. Teil: Diagnostik - jodhaltige Kontrastmittel.
Strahlentherapie 153: 616 - 619 (1977)

KORMANO,M.
DEAN,P.B.: Extravascular Contrast Material: The Major Component of Contrast Enhancement.
Radiolgy 121: 379 - 382 (1976)

KORMANO,M.: Volume of Distribution of Contrast Media in Blood.
Acta Radiol.Diagn. 20: 33 - 38 (1979)

KORMANO,M.
DEAN,P.B.
KIVISAARI,L.: Experimental Studies on Tissue Identification With Contrast Enhancement Kinetics.
Total Body Computerized Tomography
International Symposium Heidelberg 1977
(Seite 115 - 122)
Herausgeber: P.Gerhardt, G.van Kaick,
G.Thieme Verlag Stuttgart 1979

LAGEMANN,K.: Pharmakokinetik angiographischer Kontrastmittel unter besonderer Berücksichtigung des extravasalen Raumes.
Eine experimentelle Grundlagenstudie an Hunden zur Charakterisierung der Angiographie.
I. Mitteilung: Pharmakokinetik verschiedener Kontrastmittel unter den Bedingungen der Dauerinfusion ("Fließgleichgewicht").
Fortschr.Röntgenstr. 123: 247 - 252
(1975)

LAGEMANN,K.: Pharmakokinetik angiographischer Kontrastmittel unter besonderer Berücksichtigung des extravasalen Raumes.
Eine experimentelle Grundlagenstudie an Hunden zur Charakterisierung der Angiographica.
II. Mitteilung: Pharmakokinetik eines angiographischen Kontrastmittels unter den Bedingungen einer selektiven - "angiographischen" - Applikation.
Fortschr.Röntgenstr. 123: 515 - 521
(1975)

LAGEMANN,K.: Pharmakokinetik angiographischer Kontrastmittel unter besonderer Berücksichtigung des extravasalen Raumes. Eine experimentelle Grundlagenstudie an Hunden zur Charakterisierung der Angiographica.
III. Mitteilung: Gibt es einen enterohepatischen Kreislauf angiographischer Kontrastmittel? - Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse aller Versuchsreihen.
Fortschr.Röntgenstr. 124: 69 - 75 (1976)

LEWANDER,R.
BERGSTRÖM,M.
BERGVALL,U.: Contrast Enhancement of Cranial Lesions in Computed Tomography.
Acta Radiol.Diagn. 19: 529 - 551 (1978)

LÖHR,H.
VOGEL,H.
WROBLEWSKI,H.
JANTZEN,R.: Strahlenexposition und Strahlenrisiko der Ganzkörpercomputertomographie.
Fortschr.Röntgenstr. 132: 667 - 671 (1980)

MAJEWSKI,A.
DÖHRING,W.
STENDER,St.: Computer-Tomographie und Sonographie bei primären Lebertumoren.
62. Deutscher Röntgenkongreß
9. - 11. April 1981
München

MARGULIS,A.R.: The Role of Computer Tomography in Medicine and Society:
Present and Future.
Seite 6
aus: A.A. Moss, H.I. Goldberg: Computed Tomography, Ultrasound and X-Ray:
An Integrated Approach 1980
Academic Press. Inc. 1980

McCULLOUGH,E.C.
PAYNE,J.T.: Patient Dosage in Computed Tomography.
Radiology 129: 457 - 463 (1978)

MÖDDER,U.
EWEN,K.:
Die Strahlenexposition bei abdominellen Untersuchungen mit der Ganzkörper-Computer-Tomographie.
Röntgen - Bl. 32: 15 - 19 (1979)

MÖDDER,U.
PETERS,P.E.
BEYER,D.
PICHELMAIER,H.:
Klärung der Operabilität fokaler Leberläsionen durch Sonographie, Computer-Tomographie und Angiographie
62. Deutscher Röntgenkongreß
9. - 11. April 1981
München

NEWELL,J.D.
HIGGINS, C.B.
ABRAHAM,J.L.:
Localization of the Site of Contrast Material Uptake in Myocardial Infarctions by Scanning Electron Microscopy.
Proceedings of the Association of University Radiologists
25. - 28.3.1980 - Tucson, Arizona (USA)
Abstract No. 13

NEWHOUSE,J.H.:
Fluid Compartment Distribution of Intravenous Iothalamate in the Dog.
Invest. Radiol. 12: 364 - 367 (1977)

NEWHOUSE,J.H.
MURPHY,R.X.:
Tissue Distribution of Soluble Contrast: Effect of Dose Variation and Changes with Time.
Am.J.Roentgenol. 136: 463 - 467 (1981)

OLDENDORF,W.H.:
Isolated Flying Spot Detection of Radiodensity Discontinuities - Displaying the Internal Structural Pattern of a Complex Object.
IRE Trans.Biomed.Electron. 8: 68 - 72 (1961)

ONO,N.
MARTINEZ,C.R.
FARA,J.W.
HODGES,F.J.: Diatrizoate Distribution in Dogs as a Function of Administration Rate and Time Following Intravenous Injection. J.Comp.Ass.Tomogr. 4: 174 - 177 (1980)

OTTEN,H.
PLEMPEL,M.
SIEGENTHALER,W.: Antibiotikafibel Seite 864 G.Thieme Verlag Stuttgart (1975)

OTTO,H.
TIMMERMANN,J.
BRUNIER,E.
EWEN,K.
LÖHR,E.: Gonadenexposition bei kindlichen Urogrammen und Miktionscystourethrogrammen. Radiologe 17: 334 - 337 (1977)

OWMAN,T.: Biliary excretion of urographic contrast media (iothalamate, diatrizoate, P 286 and metrizamide). Ann.Radiol. 21: 309 - 314 (1978)

PETERSILKA,E.
PFEILER,M.: Zur Technik der Computertomographie Röntgen - Berichte 6: 233 - 258 (1977)

PFEILER,M.: Röntgen-Computertomographie; Einführung und Überblick über den Stand der Technik. Biomed. Technik 25: 123 - 133 (1980)

PHELPS,M.E.
GRUBB,R.J.jr.
TER-POGOSSIAN: In vivo regional cerebral blood volume by X - ray flourescence: validation of method. J.Appl.Physiol. 35: 741 - 747 (1973)

PRANDO,A.
WALLACE,S.
BERNARDINO,M.E.
LINDELL,M.M.jr.: Computed Tomographic Arteriography of the Liver. Radiology 130: 697 - 701 (1979)

PREUß,H.-J.: Heterope Diatrizoat - Ausscheidung über die Leber beim Nierengesunden. Fortschr.Röntgenstr. 113: 376 - 381 (1970)

RICHTER,O.
REINHARDT,D.
APPEL,R.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis of theophylline for three different drug forms. Biol.Res.Pregnancy 1: 1 - 11 (1980)

SCHMITT,G.
LOHR,E.
EWEN,K.: The Level of Radiation Exposure of Critical Organs of the Patient and the Examiner During Arteriographies. Ann.Radiol. 22: 333 - 336 (1979)

SCHOPPE,W.D.
JUNGBLUT,R.M.
HESSEL,S.J.
ADAMS,D.F.: Time dependant contrast enhancement of tumors compared to normal tissue. ESCAT 2 European Seminar on Computed Tomography in Oncology February 4 th - 7 th, 1980 London

SCHWEGLER,N.
ROTH,J.: Gonadendosen bei Thoraxaufnahmen. Z.Allg.Med. 5: 11 - 15 (1979)

SELTZER,S.E.
ADAMS,D.F.
DAVIS,M.A.
HESSEL,S.J.
HURLBURT,A.
HAVRON,A.
HOLLENBERG,N.K.
ABRAMS,H.L.: Development of selective hepatic contrast agents for CT scanning. Invest.Radiol. 14: 356 (1979)

SELTZER,S.E.
HAVRON,A.
DAVIS,M.A.:
Liposomes containing Diatrizoate: A promising new contrast agent for splenic computed tomography (CT). 66th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America 16. - 21. November 1980 Dallas, Tx. (USA)

SPECK,U.
NAGEL,R.
LEISTENSCHNEIDER
MÜTZEL,W.:
Pharmakokinetik und Biotransformation neuer Röntgenkontrastmittel für die Uro- und Angiographie beim Patienten. Fortschr.Röntgenstr. 127: 270 - 274 (1977)

STIEVE,F.-E.:
Gefährlichkeit von Röntgenuntersuchungen. Münch.med.Wschr. 122: 123 - 124 (1980)

TRAUPE,H.
HEISS,W.-D.
HOEFFKEN,W.
ZÜLCH,K.J.:
Perfusion Patterns in CT Transit Studies. Neuroradiology 19: 181 - 191 (1980)

TSCHAKERT,H.:
Zeitlicher Ablauf des Dichteverhaltens von Lebermetastasen nach Kontrastmittelgabe. Fortschr.Röntgenstr. 133: 171 - 176 (1980)

VANA,N.
WANECK,R.
LECHNER,G.:
Strahlenbelastung des Patienten bei angiographischen Untersuchungen unter Verwendung seltener Erden-Folien (SEF). aus: Nichtionisierende Strahlung: Anwendung, Wirkung, Schutzmaßnahmen Seite: 98 - 104 Herausgeber: Messerschmidt,O.; OLBERT,F. G.Thieme Verlag Stuttgart 1980

VIETEN,H.: Verfahren zum röntgenographischen Darstellen eines Körperschnittes. Patentschrift 672518 (1936)

VIETEN,H.: Verfahren zur Herstellung von Körperschichtaufnahmen in beliebig gestellten und beliebig gestalteten Schichten. Fortschr.Röntgenstr. 62: 322 - 325 (1940)

VIOLANTE,M.R. DEAN,P.B.: Improved Detectability of VX2 Carcinoma in the Rabbit Liver with Contrast Enhancement in Computed Tomography. Radiology 134: 237 - 239 (1980)

VIOLANTE,M.R. MARE,K. FISCHER,H.W.: Particulate suspensions for intravenous administration: Importance of preincubation in serum albumin. 66th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America 16. - 21. November 1980 Dallas, Tx. (USA)

VOGEL,H.: Strahlenrisiko und Gonaden - Exposition in der Röntgendiagnostik. Münch.med.Wschr. 121: 943 - 946 (1979)

VRANA,E. SCHMIDT,Th.: Strahlenbelastung der Patienten bei der Computer-Tomographie. aus: Nichtionisierende Strahlung: Anwendung, Wirkung, Schutzmaßnahmen Seite: 157 - 176 Herausgeber: Messerschmidt,O.; Olbert ,F. G.Thieme Verlag Stuttgart 1980

WEGENER,O.-H.: Artefakte in der Computertomographie. Fortschr. Röntgenstr. 132: 643 - 651 (1980)

WEGENER,O.-H.: Kontrastmittel in der Computer-Tomographie
Seite 9
Medizin.-Wissenschaftl. Buchreihe
Schering AG Bergkamen (1980)

WEGENER,O.-H.
MÜTZEL,W.
SOUCHON,R.: Contrast Media for Computer Tomography of the Liver.
Acta Radiol.Diagn. 21: 239 - 247 (1980)

YOUNG,S.W.
RUMBAUGH,C.L.: Time - Related Contrast Enhancement of Blood, Normal Muscle, and V2 Carcinoma in the Rabbit as Determined by CT Scanning.
Invest. Radiol. 13: 334 - 336 (1978)

YOUNG,S.W.
TURNER,R.J.
CASTELLINO,R.A.: A strategy for the use of intravascular contrast enhancement of malignant tumors in CT - body scanning.
65th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America
24. - 30. November 1979
Atlanta,Ga. (USA)

XI. Danksagungen

Mein Dank gilt dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik A
der Universität Düsseldorf
Herrn Prof. Dr. med. W. Schneider
und dem Leiter der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Klinik A
der Universität Düsseldorf
Herrn Prof. Dr. med. R. M. Jungblut
für die gewährten Arbeitsmöglichkeiten, Hilfen und Anregungen bei der Erstellung der Arbeit.

Weiterhin möchte ich
Herrn Prof. H. L. Abrams,
Herrn Prof. D. F. Adams und
Herrn Prof. S. J. Hessel,
Department of Radiology des Peter Bent Brigham Hospitals, Harvard Medical School, Boston (MA) USA danken. Sie haben mir geholfen, daß ich mich für die Dauer von 8 Monaten in ihrer Abteilung mit der Methode der Computer-Tomographie vertraut machen konnte.

Der Forschungsaufenthalt in Boston (USA) wurde durch eine finanzielle Beihilfe der Heinrich-Hertz-Stiftung am Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen unterstützt.

Herr Prof. J. Morgenstern
(Biomedizinische Abteilung der Frauenklinik der Uni
sität Düsseldorf) hat mit zahlreichen Anregungen zur In
pretation der Ergebnisse beigetragen.

Herrn Prof. H. J. Jesdinsky sowie
Herrn Priv. Doz. Dr. O. Richter
(Institut für Medizinische Statistik und Biomathem
der Universität Düsseldorf) danke ich besonders für
verständnisvolle Zusammenarbeit. Durch diese wurde
Auswertung des Datenmaterials mit Hilfe der pharmak
netischen Modelle ermöglicht.

Für die technische Assistenz und Mitarbeit von
Mrs. J. Dempster,
Mrs. Mary Ingenieri und
Mrs. Cheryl Matthias (Boston, USA) sowie
Frau R. Kutzner und
Frl. I. Reichmann (CT-Abt. der Universität Düsseldor
möchte ich ebenfalls danken.

Frau U. Vollmer
hat die zahlreichen Skizzen, Tabellen und Fotogra
erstellt.

Frau K. Brüster und
Frl. M. Trump
haben die anfallenden Schreibarbeiten übernommen. I
sei dafür an dieser Stelle herzlichst gedankt.